

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**POSTGRADO DE ODONTOLOGÍA INFANTIL**

**ANTIBIÓTICOTERAPIA EN NIÑOS: PRESCRIPCIÓN Y  
AUTOMEDICACIÓN**

Trabajo Especial de Grado presentado ante  
la Ilustre Universidad Central de Venezuela  
por la Odontólogo **Carmela Lariccia Scire'**  
para optar al título de Especialista en  
Odontología Infantil

**Caracas, Junio de 2.004.**

Aprobado en nombre de la Universidad  
Central de Venezuela por el siguiente  
Jurado examinador:

---

Od. Esmeralda Salazar de Plaza  
(Tutor)

Firma

---

Firma

---

Firma

Observaciones:

---

---

---

---

***“Si nunca abandonas  
lo que es importante para ti,  
si te importa tanto  
que estás dispuesto a luchar  
para obtenerlo, te aseguro que tu vida  
estará llena de éxito.  
Será una vida dura,  
Porque la excelencia no es fácil,  
Pero valdrá la pena”.***

**De Uno**

A Dios por iluminar mi camino todos los días...

A mis padres por estar siempre a mi lado....

A mi hermano por compartir conmigo todo.....

A Vito, el amor de mi vida.....

A todos los niños del mundo.....

## AGRADECIMIENTOS

Son pocas estas líneas y es corto el espacio para expresar todo lo que quiero decir:

Gracias a Dios por concederme la oportunidad de vivir.....

Gracias a mis papas por darme la vida y estar siempre a mi lado, ya que lo que soy se los debo a ellos.

Gracias a mi hermano por tu comprensión y paciencia.

Gracias a la Dra. Esmeralda por su paciencia, motivación y orientación en la realización de este trabajo, y sobre todo por la comprensión.....nunca la olvidaré.....

Gracias a la Dra. Rosemary, por su comprensión y por ser mi guía en la culminación de mi meta....

Gracias a mis profesores del Postgrado por toda su paciencia, enseñanza y dedicación.....

Gracias a mis compañeras de postgrado especialmente a Antonella, Gabriela y Nicole por estar siempre a mi lado, nunca las olvidaré....

Gracias a mis compañeras de Cátedra, Alejandra, Eva y Elba por todo su apoyo y paciencia.....

Gracias a mis pequeños pacientes por permitirme querer cada día mas lo que hago y dedicarme con amor a esta profesión.....

Gracias a mis amigos, especialmente Giovanna por estar siempre allí...

# TABLA DE CONTENIDOS

	PAG
Resumen	
Introducción	1
Objetivo General	4
Objetivos Específicos	4
<b>CAPITULO I: ANTIBIÓTICOS: MECANISMO DE ACCIÓN Y RESISTENCIA BACTERIANA</b>	<b>5</b>
1.- PERSPECTIVA HISTÓRICA	6
1.1.- DESARROLLO DE LA QUIMIOTERAPIA	8
1.2.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS	13
a.- Especificidad	13
b.- Elevada Potencia	13
c.- Toxicidad Selectiva	13
d.- Comparación entre antibióticos bactericidas y bacteriostáticos	14
e.- Comparación de antibióticos de amplio espectro y de espectro restringido	16
1.3.- SENSIBILIDAD BACTERIANA	16
1.3.1.- Toxicidad selectiva	16
1.3.1.1.- Acción antimicrobiana por Inhibición de la síntesis de pared celular	19
1.3.1.2.- Acción antimicrobiana por Inhibición de las funciones de la membrana celular	22
1.3.1.3.- Acción antimicrobiana por Inhibición de la síntesis de las proteínas	23
1.3.1.4.- Acción antimicrobiana por Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos	25
1.4.- DETERMINACIÓN DEL NIVEL DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA	26
1.4.1.- Pruebas de sensibilidad por dilución	26
1.4.2.- Pruebas de sensibilidad por difusión en agar	27
1.4.3.- Determinación de las concentraciones de fármacos en sangre	27
1.5.- FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS	29
1.6.- MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	31
1.6.1.- Mecanismos no genéticos de resistencia	32
1.6.2.- Bases genéticas de la resistencia	33
1.6.3.- Mecanismos de resistencia	36
1.6.3.1.- Alteraciones de la permeabilidad o transporte	37
1.6.4.- Modificaciones enzimáticas de los antibióticos	39
1.6.4.1.- Betalactamasas	39
1.6.4.2.- Enzimas inactivadoras de aminoglucósidos	42

1.6.4.3.- Cloranfenicoltransferasas	44
1.6.4.4.- Proteínas fijadoras de penicilina	45
1.6.4.5.- El ARN cromosómico	46
1.6.4.6.- La ADN girasa	47
1.6.4.7.- La ARN polimerasa	47
1.6.4.8.- Modificaciones de los sistemas enzimáticos	47
1.7.- IMPLICACIONES DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN EL CONTROL DE INFECCIONES	50
<b>2. CAPITULO II: AUTOMEDICACIÓN</b>	<b>53</b>
2.1.- PERPECTIVA HISTÓRICA	54
2.2.- IMPORTANCIA CLINICA Y SOCIOECONÓMICA DE LOS ANTIBIÓTICOS	68
2.3.- AUTOMEDICACIÓN CON ANTIBIÓTICOS	70
2.4.- CONSECUENCIAS DERIVADAS DE LA AUTOMEDICACIÓN CON ANTIBIÓTICOS	75
2.5.- BENEFICIOS PERSONALES Y SOCIALES DE LA AUTOMEDICACIÓN	76
2.6.- ERRORES HABITUALES DE LA AUTOMEDICACIÓN	78
2.7.- ENSEÑAR A AUTOMEDICARSE, ES POSIBLE?	80
2.7.1.- Informar, Aconsejar y educar	80
2.7.1.1.- Información	80
2.7.1.2.- Consejo Terapéutico	81
2.7.1.3.- Educación	82
<b>3.- CAPITULO III: PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS</b>	<b>83</b>
3.1.- PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS	84
3.2.- ABUSO DE PERSCRIPCIÓN	95
3.3.- CONSECUENCIAS DEL USO INCORRECTO DE LOS ANTIBIÓTICOS	98
3.4.- PREVENCIÓN Y TERAPÉUTICA DE LOS ANYIBIÓTICOS	99
3.5.- ABUSOS COMUNES DE LOS ANTIBIÓTICOS	101
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>104</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>106</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>108</b>

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	<b>PAG.</b>
<b>Tabla N°1:</b> Diferencias entre resistencia cromosómica y plasmídica a los antibióticos. (Tomado de Liébana, 1997)	<b>34</b>
<b>Fig. N°1:</b> Colaboración Médico-Paciente. (Tomado de Baos,2000)	<b>78</b>

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**POSTGRADO DE ODONTOLOGÍA INFANTIL**

**ANTIBIÓTICOTERAPIA EN NIÑOS: PRESCRIPCIÓN Y  
AUTOMEDICACIÓN**

AUTOR: Od. Carmela Lariccia Scire

TUTOR: Prof.(a) Esmeralda Salazar de Plaza

**Caracas, Junio de 2.004.**

## RESUMEN

El descubrimiento de la penicilina en el año 1928 y el desarrollo posterior de nuevos fármacos más potentes ha transformado la medicina moderna y controlado muchas de las enfermedades existentes. A partir de entonces, se han utilizado indiscriminadamente los antibióticos, sin una valoración seria en cuanto a su prescripción, provocando que muchas de las bacterias que inicialmente eran sensibles a este compuesto, actualmente se hayan hecho resistentes.

El uso incorrecto de los antibióticos tanto por parte de los médicos y odontólogos como por parte de los pacientes, y la situación actual de nuestro país demuestran que es demasiado sencillo usar mal un antibiótico; basta con escoger el incorrecto o el más económico y tomar una dosis arbitraria, o abandonarlo por mejoría de la sintomatología a la mitad del tratamiento, para hacer que cada día las bacterias sean más resistentes y menos sensibles, provocando un problema de salud pública tanto en el país como a nivel mundial, que afecta dramáticamente el tratamiento ambulatorio y hospitalario de las infecciones.

Las madres son las principales personas involucradas en la automedicación de muchos antibióticos, ya que por cualquier gripe, influenza, fiebre o dolor medican a sus hijos sin saber en realidad si estos procesos son producidos por microorganismos patógenos. Por otra parte, la venta libre de dichos fármacos, ha incrementado en los últimos años la aparición cada vez más evidente de bacterias resistentes, lo que favorece el fracaso de la terapéutica antiinfecciosa. Estas consideraciones nos imponen la convicción de que es hora de tomar conciencia en cuanto a la prescripción y automedicación de toda la población.

Por ello el objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión bibliográfica que sirva de base para evaluar el uso de antibióticos en Odontología Pediátrica, hacer las recomendaciones pertinentes para mejorar la prescripción de los mismos y a su vez, evaluar el problema de la automedicación y sus posibles consecuencias en el tratamiento de los procesos infecciosos de la cavidad bucal.

Finalmente, se debe evitar la mala utilización de los antibióticos (uso en bacterias no sensibles), las incorrectas dosificaciones (por exceso o por defecto), la prescripción antibiótica bajo petición del propio paciente sin valoración clínica, así como los pacientes que se “automedican” y deciden cuánto y cómo tomar la medicación en vez de seguir la pauta prescrita.

## INTRODUCCIÓN

Durante varios años los miembros de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, vienen detectando un grave problema que es la mala utilización de los antibióticos en Odontología, y esto no excluye a la Odontología Pediátrica, lo cual trae como consecuencia mediata que las bacterias presentes en los procesos infecciosos de la cavidad bucal se tornen resistentes a dichos compuestos, traduciéndose finalmente en el fracaso de la terapéutica implementada.

Los especialistas en Microbiología son unánimes al señalar las causas de este problema, la primera de ellas, es que muchos profesionales de salud prescriben antibióticos en situaciones que no se requieren, generalmente para satisfacer las desinformadas demandas de los pacientes, la segunda es la automedicación, ya que muchos individuos compran y consumen antibióticos a espaldas de su médico, y la tercera, el uso indiscriminado de antibióticos para acelerar el crecimiento del ganado, o para tratar sus distintas enfermedades.

Desde el descubrimiento de la penicilina en el año 1928, se han utilizado arbitrariamente los antibióticos, sin una valoración seria en cuanto a su prescripción, provocando que muchas de las bacterias que inicialmente eran sensibles a este compuesto, actualmente se han hecho resistentes.

El uso incorrecto de los antibióticos tanto por parte de los médicos y odontólogos como por parte de los pacientes, y la situación actual de nuestro país demuestran que es demasiado sencillo usar mal un antibiótico, basta con seleccionar el incorrecto o el más económico y tomar una dosis arbitraria, o abandonarlo por mejoría de la sintomatología a la mitad del tratamiento, trayendo como consecuencia que cada día las bacterias sean más resistentes y menos sensibles, provocando un problema de salud pública tanto en nuestro país como a nivel mundial, que afecta dramáticamente el tratamiento ambulatorio y hospitalario de las infecciones.

Las madres son las principales personas involucradas en la automedicación de muchos antibióticos, ya que por cualquier proceso gripal, viral, o por fiebre medican a sus hijos, sin saber si estas infecciones son producidas realmente por microorganismos patógenos. Muchas madres caen en la tentación de recetarle por su cuenta y riesgo un antibiótico a su hijo, ésto, aunado a la venta libre de dichos fármacos, ha incrementado en los últimos años la aparición cada vez más evidente de bacterias resistentes, lo que favorece el fracaso de la terapéutica antiinfecciosa. Estas consideraciones nos imponen la convicción de que es hora de tomar conciencia en cuanto a la prescripción y automedicación de toda la población.

Por los momentos es necesario que todos los médicos, odontólogos y profesionales de la salud estén al tanto que la prescripción no debe estar sujeta a

la presión que ejerce el paciente para que se le indique tal o cual medicamento, ni simplemente para justificar sus honorarios, por el contrario, debe hacer un uso racional de los antibióticos y estar al tanto de los compuestos más eficaces, para lo cual debe tener un conocimiento amplio y sólido en cuanto a todo lo referente a estas drogas, no guiándose únicamente por la información que le proporciona el visitador médico (representantes de la Industria Farmacéutica), cuya labor consiste en informar al profesional tratante, la existencia en el mercado de determinados productos y servir de puente de comunicación con el laboratorio productor, pero en ningún momento son agentes instruccionales, y es necesario que quien prescriba tenga esto presente.

En vista de lo antes expuesto, nos lleva a una reflexión como odontopediatras, por ello el objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión bibliográfica que sirva de base para evaluar el uso de antibióticos en Odontología Pediátrica, hacer las recomendaciones pertinentes para mejorar la prescripción de los mismos y a su vez, evaluar el problema de la automedicación y sus posibles consecuencias en el tratamiento de los procesos infecciosos de la cavidad bucal.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

1. Conocer las causas del uso y abuso de antibióticos en Odontopediatría.
2. Conocer los problemas relacionados con la automedicación en Odontopediatría.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Describir los mecanismos de resistencia bacteriana que se producen como consecuencia del uso y abuso de los antibióticos.
2. Determinar la situación actual de la automedicación en Odontopediatría.
3. Analizar el uso correcto de los antibióticos en Odontopediatría.

**CAPITULO I**  
**ANTIBIÓTICOS: MECANISMO DE ACCIÓN Y RESISTENCIA**  
**BACTERIANA**

## 1. PERSPECTIVA HISTORICA.

Se denominan procesos infecciosos a las enfermedades producidas por agentes patógenos vivos. El descubrimiento de esos agentes como causa de afecciones llevó bien pronto a la investigación de sustancias que pudieran actuar en dichos procesos destruyendo a aquellos agentes, con lo cual se dió origen a las drogas antiinfecciosas. (1)

La *Farmacología antiinfecciosa* o la *Farmacología de las infecciones* es la que se ocupa del estudio de las drogas capaces de destruir o inhibir el desarrollo de los gérmenes vivos productores de infecciones. (1)

Las enfermedades provocadas por organismos vivos pueden modificarse favorablemente por medio de agentes farmacológicos que actúan sobre el germen patógeno, dificultando su desarrollo o bien destruyéndolo; estos fármacos se denominan *antiinfecciosos*. La investigación en este campo ha seguido dos vías, a saber, el estudio de los antiinfecciosos que actúan localmente y los que actúan cuando se introducen en el organismo para ejercer una acción sistémica o general; en ambos casos, el fin ha sido hallar drogas de valor como antiinfecciosos, pero sin dañar el organismo del hospedero. (1)

Desde luego, el asunto es mucho más sencillo en el primer caso, cuando no es necesario introducir el medicamento en el organismo, ya que los tejidos

externos son resistentes. Pueden emplearse entonces sustancias de acción inespecífica, con acción tanto sobre el agente vivo patógeno y sobre el organismo enfermo, pero de modo que el grado de trastorno local que produzcan no sea importante; estos antiinfecciosos locales constituyen esencialmente el grupo de los *antisépticos*. (1).

Para el caso de los antiinfecciosos generales o sistémicos, que constituyen el segundo grupo, la situación es mucho más difícil, pues es necesario que la droga lesione o destruya específicamente los agentes vivos patógenos, sin producir efectos tóxicos sobre el huésped; el estudio de estas sustancias de composición química definida constituye la importante rama de la Farmacología denominada quimioterapia. (1)

La medicina moderna depende de los **quimioterápicos**, productos químicos que se emplean para tratar enfermedades. Los quimioterápicos destruyen microorganismos patógenos o frenan su crecimiento a concentraciones lo suficientemente bajas como para evitar un daño acentuado en el hospedero. La mayoría de estos agentes son **antibióticos** (del griego *anti*, contra y *bios*, vida), productos microbianos o sus derivados que pueden destruir a los microorganismos sensibles o inhibir su crecimiento. (1)

## 1.1.- DESARROLLO DE LA QUIMIOTERAPIA.

Pasteur y Joubert fueron algunos de los primeros investigadores en reconocer el potencial clínico de productos microbianos como agentes terapéuticos y dejaron registro de sus observaciones y especulaciones en 1877; ellos observaron que los bacilos del carbunco se multiplicaban con rapidez, después de inoculados en orina estéril, pero no lo hacían y pronto morían si se introducía simultáneamente en dicho líquido algunas de las bacterias “comunes” del aire. El mismo tipo de experimento en animales produjo resultados similares. Ambos investigadores comentaron el hecho de que existen mecanismos “antibióticos” entre las especies inferiores incluso en mayor grado que entre animales y plantas más evolucionados, y llegaron a la conclusión asombrosa de que el bacilo del carbunco podía ser administrado en gran número a un animal y no causaría en él enfermedad a condición de que se aplicaran al mismo tiempo bacterias “habituales”. Afirmaron que esta observación quizás tendría resultados esperanzadores en la terapéutica del futuro. En los últimos decenios del siglo XIX y en los primeros años del siglo del siglo XX, se demostró que existían sustancias antimicrobianas en cultivos bacterianos, y algunas de ellas fueron sometidas a pruebas en seres humanos pero se les desechó porque resultaron demasiados tóxicas. (2)

El desarrollo de los antibióticos es uno de los logros más significativos del siglo XX. Aunque desde hace tiempo algunas medicinas contenían químicos

antimicrobianos y eran eficaces, en general su aplicación se limitaba a algunas enfermedades. Es probable que el más conocido de ellos sea la corteza de chinchona, que contenía quinina y era masticada por las personas que sufrían paludismo. (1)

La primera sustancia antibacteriana que se empleó en forma generalizada en las culturas occidentales fue el mercurio, cuya aplicación era útil para el tratamiento de la sífilis. Esto introdujo un concepto muy importante en el desarrollo de los de los antibióticos, el de la toxicidad selectiva. Para que un antibiótico sea útil debe ser eficaz, pero también ha de tener toxicidad selectiva, de modo que elimine los agentes infecciosos pero con el menor daño posible para el paciente.

Las investigaciones para encontrar antibióticos se iniciaron con entusiasmo a fines del siglo XIX, cuando se descubrió que diversas enfermedades se debían a bacterias, virus y parásitos. (1)

Particularmente el químico, Paul Erlich intentó encontrar una “bala de plata”, útil para matar o eliminar todos los patógenos, éste tenía una fábrica de tintes, por lo que probó cientos de éstos para determinar su actividad antibacteriana. Consiguió su mayor éxito en 1905, cuando descubrió que el compuesto número 606 eliminaba a treponemas, este tinte de arsénico, llamado salvarsán, se vendió durante mucho tiempo para el tratamiento de la sífilis. (1)

El principal descubrimiento importante en el desarrollo moderno de los antibióticos se produjo a comienzos del decenio de 1930, cuando Gerhard Domagk descubrió la primera sulfonamida, a la que llamó Prontosil. D.D. Woods dilucidó el mecanismo de acción de las sulfonamidas al descubrir que los efectos de inhibición que ejercía sobre el crecimiento de las bacterias se invertían al agregar ácido *p*-aminobenzoico (PABA) al medio de cultivo, esto condujo a la conclusión que la sulfonamida actuaba como análogo estructural del PABA. (3). Domagk había descubierto las sulfamidas y recibió el premio Nóbel, por este descubrimiento en 1939. (1)

La historia del descubrimiento y desarrollo de la penicilina, el primer antibiótico empleado en terapéutica, es compleja, ésta ya había sido descubierta en 1826 por un estudiante de medicina francés de 21 años llamado Ernest Duchesne, este trabajo fue olvidado y el médico escocés Alexander Fleming la redescubrió y llamó la atención de los científicos sobre ella. Fleming había estado interesado en encontrar algo que eliminara los patógenos desde que trabajara sobre infecciones en heridas durante la Primera Guerra Mundial. Un día, el 28 de septiembre de 1928, una spora de *Penicillium notatum* se depositó accidentalmente sobre la superficie de una placa de Petri antes de ser inoculada con estafilococos, y se abrió una nueva era para la medicina, Fleming observó que una colonia de *Penicillium* estaba creciendo en un borde y que los estafilococos que la rodeaban habían sido destruidos, comenzó los trabajos para caracterizar lo que llamó penicilina, encontró que un caldo de un cultivo de *Penicillium* contenía

penicilina y que el antibiótico podía destruir varias bacterias patógenas, Por desgracia, los siguientes experimentos que realizó le convencieron de que la penicilina no permanecería en el cuerpo el tiempo suficiente después de una inyección para destruir los patógenos. Después de dar conferencias sobre la penicilina y publicar varios trabajos sobre ella entre 1929 y 1931, abandonó la investigación. (1)

En 1939, Howard Florey, profesor de patología de la Universidad de Oxford, después de leer el trabajo de Fleming sobre la penicilina, con uno de sus colaboradores, Ernst Chain, obtuvo el cultivo del *Penicillium* de Fleming, lo cultivó y purificó la penicilina. El bioquímico Norman Heatley prestó una notable ayuda a Florey y a Chain en este trabajo, éste diseñó las primitivas técnicas de determinación, cultivo y purificación necesarias para obtener penicilina cruda, necesaria para proseguir los experimentos. Cuando se inyectó penicilina purificada a ratones infectados por estreptococos y estafilococos, prácticamente todos los ratones sobrevivieron. El éxito de Florey y Chain se publicó en 1940, y también los ensayos clínicos en seres humanos se vieron coronados por el éxito. Fleming, Florey y Chain recibieron el premio Nobel en 1945 por el descubrimiento y la producción de la penicilina. (1)

El descubrimiento de la penicilina estimuló la búsqueda de otros antibióticos. Selman Waksman anunció, en 1944, que había encontrado un nuevo antibiótico, la estreptomycin, producido por el actinomiceto *Streptomyces griseus*.

Este descubrimiento surgió de la paciente búsqueda entre unas 10000 cepas de bacterias y hongos del suelo. Waksman recibió el premio Nobel en 1952, y su éxito llevó a la búsqueda en todo el mundo de otros microorganismos del suelo productores de antibióticos. En 1953 ya se habían aislado los microorganismos productores del cloranfenicol, neomicina, terramicina y tetraciclina. (1)

El descubrimiento de los quimioterápicos y el desarrollo de nuevos fármacos más potentes ha transformado la medicina moderna y aliviado mucho sufrimiento humano. Además, los antibióticos se han revelado excepcionalmente útiles en la investigación microbiológica. (1).

En la actualidad se cuenta con una cantidad importante de antibióticos. Las compañías farmacéuticas continúan sus esfuerzos para crear compuestos con mayor eficacia, espectro de actividad más amplio y nivel de toxicidad más bajo. (1)

Los cambios estructurales alteran alguna propiedad del fármaco, por ejemplo tasa de metabolismo, penetración a los tejidos, sitio de inactivación o espectro de aplicación, y el cambio de actividad se transforma en el punto más importante de los esfuerzos de venta. En ocasiones estas modificaciones son útiles, pero con frecuencia los cambios son mínimos y los formularios hospitalarios restringen la forma del fármaco que se prescribe en forma rutinaria.(1)

## 1.2.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS.

Un antimicrobiano debe cumplir los siguientes requisitos, que le diferencian de los antisépticos y de los desinfectantes:

### ***a.- Especificidad:***

Actuación sobre determinados microorganismos, que constituye su “espectro de acción”. (4)

### ***b.- Elevada Potencia:***

Debe actuar a muy pequeñas concentraciones, esto se expresa en la denominada Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) o Bactericida (CMB). La CMI será la más baja concentración del antimicrobiano, expresada en microgramos por mililitro (o miligramos por litro), capaz de inhibir el crecimiento de una bacteria. En la CMB se mide no sólo la inhibición, sino también la destrucción bacteriana. (4)

### ***c.- Toxicidad Selectiva:***

Debe ser muy alta para los microorganismos sensibles, y muy baja o nula para las células eucariotas humanas. Si la toxicidad es alta, se dice que el margen de seguridad del antibiótico es bajo. (4)

***d.- Comparación entre antibióticos bactericidas y bacteriostáticos:***

Los antibióticos bactericidas eliminan las bacterias, los bacteriostáticos sólo detienen el crecimiento. En un mundo ideal todos los antibióticos serían “bactericidas” y, sin embargo, los “bacteriostáticos” han comprobado su utilidad porque cuando se detiene el crecimiento de las bacterias el sistema inmunitario tiene tiempo y oportunidad para eliminar el agente infeccioso. (3)

Una diferencia fundamental entre los antibióticos bacteriostáticos y bactericidas es: si un antibiótico bacteriostático se retira de un cultivo, las bacterias continúan creciendo, pero los efectos de los antibióticos bactericidas son irreversibles. No siempre es fácil determinar si un antibiótico específico tendrá efectos bacteriostáticos o bactericidas. Es evidente que los antibióticos que efectúan la lisis de bacterias son bactericidas, pero no todos los antibióticos bactericidas son bacteriolíticos. (3)

Los efectos de diversos antibióticos sobre el desarrollo de una especie bacteriana en particular se determinan mediante el empleo de un espectrofotómetro para comparar la absorbancia (densidad o turbidez) de suspensiones de bacterias expuestas a los antibióticos o efectuando conteos de placas para contrastar el número de bacterias viables en las suspensiones. (3)

Dentro de las consideraciones clínicas, dos grupos de sujetos no pueden ser tratados con éxito con antibióticos bacteriostáticos: 1) Personas

inmunodeficientes con infecciones agudas. 2) Personas que tienen infecciones en sitios inmunológicamente privilegiados. Esto se ilustrará mediante dos ejemplos. Primero, los pacientes con neutropenia grave y neumonía bacterémica quizá no sobrevivan sin un tratamiento intensivo con antibióticos bactericidas. Esto se debe a que la recuperación de la neumonía bacteriana depende de una actividad vigorosa de los neutrófilos. Segundo, los sujetos con meningitis bacteriana corren riesgo porque el espacio subaracnoideo no está bien cubierto por la respuesta inmunitaria. Si reciben un antibiótico bacteriostático tendrán una respuesta fagocítica baja para eliminar las bacterias y, una vez que se retire, las bacterias se multiplicarán con rapidez y producirán consecuencias graves. (3)

Un antibiótico es bacteriostático o bactericida según la cantidad de fármaco que alcanza en el sitio blanco. Algunos son bactericidas a concentraciones altas y bacteriostáticos a concentraciones bajas. Si el antibiótico es tóxico para el paciente a la concentración bactericida, tal vez no sea posible emplearlo como agente bactericida. Los blancos de acción de cada antibiótico varían un poco entre las bacterias, algunos antibióticos son bactericidas contra ciertas especies bacterianas y bacteriostáticos contra otras. Para un tratamiento seguro y eficaz es necesario comprender la actividad del antibiótico a diversas concentraciones, en los distintos sitios de infección y contra los diferentes agentes infecciosos. (3)

***e.- Comparación de antibióticos de amplio espectro y de espectro restringido:***

El espectro antimicrobiano de un antibiótico es la diversidad de microorganismos que mueren o resultan dañados por él. Resulta tentador pensar que es más conveniente emplear antibióticos de amplio espectro, pero al diseñar un método racional para el uso de antibiótico es necesario tener en cuenta otros factores. Son más tóxicos que otros y cuando es necesario emplear un fármaco más tóxico conviene usarlo a concentraciones más bajas, si las consideraciones terapéuticas lo permiten. Algunos antibióticos no llegan al sitio infectado en cantidad adecuada y la vida media de otros es demasiado corta para la aplicación que se desea. Diversas infecciones requieren el uso de antibióticos bactericidas. (3).

**1.3.- SENSIBILIDAD BACTERIANA.**

**1.3.1.- Toxicidad selectiva:**

Uno de los principales factores que permite crear antibióticos contra las bacterias es que éstas son procariotas y como tales difieren de manera significativa de las células humanas. Los antibióticos se dirigen contra las diferencias de estructura celular y funcionamiento, y este concepto permite su toxicidad selectiva. (3)

Hay cuatro tipos principales de antibióticos y cada uno de ellos ataca un blanco distinto:

1. Los que afectan la síntesis de la pared (o cubierta) celular.
2. Los que inhiben la síntesis proteica.
3. Los que afectan la síntesis y la estructura de los ácidos nucleicos.
4. Los antimetabolitos, inhibición de las funciones de la membrana celular.

En general los que pertenecen a la primera y a la tercera categorías son bactericidas y los de la segunda son bacteriostáticos o bactericidas, mientras que los de la cuarta categoría son bacteriostáticos. (3)

El número de antibióticos contra bacterias es mucho mayor que el número contra hongos, parásitos y virus. Esto se debe a que los hongos y parásitos tienen más factores comunes con las células humanas y a que los virus utilizan el aparato de replicación disponible en las células humanas. Desafortunadamente, a causa de la gran similitud entre todas las células eucariotas, los antibióticos dirigidos contra hongos, parásitos y virus tienden a ser bastantes tóxicos para los humanos. (3)

El éxito de un quimioterápico depende de su toxicidad selectiva, como se mencionó anteriormente, pero además de eliminar el microorganismo patógeno, causando el menor daño posible en el hospedero, este grado de toxicidad

selectiva depende o se puede expresar en términos de: 1) dosis terapéutica o nivel de fármaco necesario para el tratamiento clínico de una infección determinada; y 2) la dosis tóxica, o nivel de fármaco al que el agente se vuelve excesivamente dañino para el hospedero.(3)

El índice terapéutico es el cociente entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica. Cuanto mayor es el índice terapéutico, mejor es el quimioterápico. (1)

Un fármaco que perturba una función microbiana que no existe en células eucariotas animales con frecuencia tendrá una toxicidad selectiva mayor y un índice terapéutico elevado, un ejemplo de este podría ser la penicilina. (1)

Por otra parte un fármaco puede tener un bajo índice terapéutico por inhibir el mismo proceso en las células del hospedero o por dañar a éste por otros mecanismos. Estos efectos indeseables sobre el hospedero, denominados efectos secundarios, son de muchos tipos, y pueden afectar a casi cualquier sistema orgánico. Debido a que los efectos secundarios pueden ser graves, es necesario administrar con mucho cuidado los quimioterápicos. (1)

El espectro varía considerablemente según los fármacos, muchos son fármacos de espectro reducido, es decir, que sólo son eficaces contra una gama pequeña de patógenos, otros son fármacos de amplio espectro y atacan a muchas clases diferentes de patógenos. Los fármacos antiinfecciosos pueden clasificarse

también basándose en el grupo general de microorganismos contra el que actúan: antibacterianos, antimicóticos, antiprotozoarios, y antivirales. (1)

#### **1.3.1.1.- Acción antimicrobiana por Inhibición de la síntesis de la pared celular:**

Las bacterias poseen una capa externa rígida, la pared celular, esta mantiene la forma de la bacteria y confiere “firmeza” a la célula bacteriana que tiene una presión osmótica interna elevada, esta presión es 3 a 5 veces mayor en las bacterias grampositivas en comparación con las gramnegativas. Las lesiones a la pared celular o la inhibición de su formación pueden producir la lisis de la célula. En un ambiente hipertónico (por ejemplo, sacarosa al 20%) una pared celular dañada da lugar a la formación de bacterias esféricas, “protoplastos” en microorganismos grampositivos o “esferoplastos” en microorganismos gramnegativos; estas formas están limitadas por la frágil membrana citoplásmica. Si estos protoplastos o esferoplastos se colocan en un ambiente de tonicidad ordinaria captan líquido con rapidez, se hinchan y pueden estallar.(4)

La pared celular contiene un polímero complejo químicamente distinto “mucopéptido (“mureína”, “peptidoglicano”) que consta de polisacáridos y un polipéptido con múltiples enlaces cruzados. Los polisacáridos regularmente contienen aminoazúcares N-acetilglucosamina y ácido acetilmurámico. Este último sólo se encuentra en las bacterias. Los aminoazúcares se encuentran adheridos a cortas cadenas de péptidos. Los enlaces cruzados entre las cadenas del péptido

resultan de las reacciones de transpeptidación efectuadas por varias enzimas, y así confieren su rigidez final a la pared celular. La capa de peptidoglucano es mucho más gruesa en la pared celular de las bacterias grampositivas en comparación con las Gramnegativas. (4)

Por lo mencionado anteriormente, todos los fármacos  $\beta$ -lactámicos son inhibidores selectivos de la síntesis de la pared celular bacteriana, por lo tanto son activos contra las bacterias en crecimiento. Esta inhibición sólo es una de las diferentes actividades de estos fármacos, pero es la mejor entendida, la acción del fármaco en la etapa inicial consiste en su enlace a receptores (“proteínas de unión a penicilinas”, PBP). Existen de 3 a 6 PBP, algunas de las cuales son enzimas de transpeptidación, por lo que receptores diferentes muestran afinidad diversa para un fármaco, y cada uno puede mediar un efecto heterogéneo, un ejemplo de esto ocurre así, la unión de la penicilina a una PBP puede producir alargamiento anormal de la célula, en tanto que la unión a otra PBP puede conducir a un defecto en la periferia de la pared, con la lisis celular resultante. Las PBP se encuentran bajo control cromosómico y las mutaciones pueden alterar su número o su afinidad por los fármacos  $\beta$ -lactámicos. (4)

Cuando el fármaco  $\beta$ -lactámico se adhiere a uno o más receptores inhibe la reacción de transpeptidación e interrumpe la síntesis del peptidoglucano. La siguiente etapa tal vez implica retirar o inactivar un inhibidor de enzimas autolíticas en la pared celular, esto inactiva la enzima lítica y si el ambiente es isotónico

produce lisis, en cambio en un ambiente notablemente hipertónico las bacterias cambian a protoplastos o esferoplastos sólo cubiertas por la frágil membrana celular. La síntesis de proteínas y ácidos nucleicos puede continuar en estas células durante algún tiempo.(4)

La inhibición de penicilinas y cefalosporinas de las enzimas de transpeptidación a veces se debe a la semejanza estructural de estos fármacos con la acil-D-alanil-D-alanina. Las reacciones de transpeptidación implican la pérdida de una D-alanina del pentapéptido. (4)

La notable ausencia de toxicidad de los fármacos  $\beta$ -lactámicos para las células de los mamíferos debe atribuirse a la ausencia de una pared celular de tipo bacteriano con su peptidoglucano en las células animales. La diferencia de susceptibilidad entre las bacterias grampositivas y las gramnegativas a diferentes penicilinas o cefalosporinas depende probablemente de diferencias estructurales en su pared celular (por ejemplo, cantidad de peptidoglucano, presencia de receptores y lípidos, naturaleza de los enlaces cruzados, actividad de las enzimas autolíticas) las cuales determinan la penetración, el enlace y la actividad de estos fármacos. (4)

### **1.3.1.2.- Acción antimicrobiana por inhibición de las funciones de la membrana celular:**

El citoplasma de toda célula viviente está unido a la membrana citoplásmica que sirve como barrera de permeabilidad selectiva y efectúa funciones de transporte activo y, por tanto, controla la composición interna de la célula. Si la integridad funcional de la membrana citoplásmica se altera, las macromoléculas y los diferentes iones se escapan de ésta y sobreviene un daño celular o la muerte.

(4)

La membrana citoplásmica de las bacterias y de los hongos poseen una estructura diferente de la membrana de las células animales y es más fácil de alterar por ciertos agentes. Por consiguiente, es posible la quimioterapia selectiva.

(4)

Un ejemplo de éstos, son las polimixinas que actúan sobre las bacterias gramnegativas, y los polienos con acción sobre los hongos. Los polienos requieren enlazarse a un esteroide presente en la membrana celular del hongo pero ausente en la membrana celular de las bacterias. En sentido inverso, las polimixinas son inactivas contra hongos y los polienos son inactivos contra las bacterias; un notable ejemplo de toxicidad selectiva. (4)

### **1.3.1.3.- Acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis de las proteínas:**

Las bacterias tienen ribosomas 70S, en tanto que las células de los mamíferos poseen ribosomas 80S. Las subunidades de cada tipo de ribosoma, su composición química y sus especificidades funcionales son lo bastante diferentes para explicar por qué los antimicrobianos pueden inhibir la síntesis de las proteínas en los ribosomas de las bacterias sin mostrar mayor efecto sobre los ribosomas de los mamíferos. (4)

En la síntesis normal de las proteínas microbianas el mensaje del ARNm es “leído” simultáneamente por varios ribosomas extendidos a lo largo de la cadena del ARNm. A estos se les denomina **polisomas**. (5)

En las distintas fases de este proceso, regido por el ADN bacteriano y ejecutado por los tres ARN, el mensajero (ARNm), el de transferencia (ARNt) y el ribosómico (ARNr) con sus dos subunidades 30S y 50S, pueden actuar en diversas familias de antibióticos. (5)

En los aminoglucósidos actúan en la formación del complejo de iniciación, sobre la subunidad 30S, en diversas proteínas S, a las que se fija de forma irreversible (bactericidas), impidiendo la lectura idónea del mensaje genético y la

entrada del primer aminoácido-ARNt (formilmetionina- ARNt), dando lugar a proteínas sin sentido. (5)

En las tetraciclinas se unen a la fracción 30S, bloqueando la entrada de nuevos aminoácidos-ARNt al lugar A del ribosoma. La fijación parece tener lugar a la proteína S16 de la fracción 30S. Son bacteriostáticos. (5)

En el cloranfenicol que es un antibiótico bacteriostático, se une a la proteína L16 de la subunidad 50S, impidiendo el enlace peptídico en el sitio A del ribosoma por un mecanismo igual a las lincosamidas, pero fijándose a una proteína próxima, también con actividad peptidiltransferasa. (4)

Las lincosamidas inhiben la transpeptidación o “salto” del péptido desde el peptidil-ARNt, situado en el sitio P al aminoacil-ARNt localizado en el lugar A, debido a un cambio configuracional de la proteína del sitio P de acción peptidiltransferasa, son bacteriostáticos. (4)

Sobre la translocación actúan los antibióticos macrólidos. Se fijan al sitio P de la subunidad 50S impidiendo el paso del peptidil-ARNt del lugar A al P, mediante la unión a ciertas proteínas. Habitualmente son bacteriostáticos, pero a dosis (por ejemplo en el interior de las células del sistema retículo-endotelial) son bactericidas. (4)

#### **1.3.1.4.-. Acción antimicrobiana por inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos: (síntesis de los cofactores metabólicos)**

La síntesis de los nucleótidos, y por ello la de los ácidos nucleicos, tiene lugar a partir de unos precursores, en presencia de ácido folínico. Este ácido se sintetiza a partir del ácido fólico o pteroil-glutámico, debido a una dehidrofolatorreductasa. Para la síntesis del ácido fólico es necesaria una molécula de ácido paraminobenzoico (PABA), pteridina y glutámico. (4)

Para muchos microorganismos el ácido p-aminobenzoico (PABA) es un metabolito esencial. El modo específico de acción del PABA implica la condensación dependiente del adenosin trifosfato (ATP) de una pteridina con el PABA para producir ácido dihidropteroico, que posteriormente se convierte en síntesis del ácido fólico, un precursor importante para la síntesis del ácido nucleico. Las sulfonamidas son análogos estructurales del PABA e inhiben la dihidropteroato sintetasa (5).

La rifampicina inhibe el crecimiento bacteriano al enlazar fuertemente a la ARN polimerasa dependiente del ADN de la bacteria. De esta manera inhibe el ARN bacteriano. La resistencia a la rifampicina se debe a un cambio en el ARN polimerasa causado por una mutación cromosómica muy frecuente.(5)

Todas las quinolonas y fluoroquinolonas inhiben la síntesis del ADN microbiano al bloquear la ADN girasa. (5)

#### **1.4.- DETERMINACIÓN DEL NIVEL DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA**

Para un tratamiento correcto es necesario determinar la eficacia antimicrobiana frente a los patógenos específicos. Las pruebas pueden mostrar que agentes son más eficaces contra un patógeno y dar una estimación de la dosis terapéutica adecuada.(1)

##### **1.4.1.-Pruebas de Sensibilidad por dilución:**

Se pueden emplear para determinar la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) y la CML (Concentración Mínima Letal). En la prueba de dilución en tubo, se preparan una serie de tubos de caldo de cultivos que contienen concentraciones de antibióticos entre 0.1 y 128  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y se inocula con cantidades estándar del microorganismo objeto de la prueba. La concentración mínima de antibiótico a la que no se produce crecimiento del germen tras 16 a 20 horas de incubación es la CMI. La CML se puede determinar tras cultivar los tubos que no muestran crecimiento en un medio nuevo desprovisto de antibiótico. La concentración más baja de antibiótico a partir de la cual los microorganismos no se recuperan y no crecen cuando son transferidos a un medio nuevo es la CML. (1)

#### **1.4.2.- Pruebas de sensibilidad por difusión en agar:**

El principio en que se basa la técnica de ensayo es bastante simple.

Cuando se coloca un disco impregnado de antibiótico en agar en el que previamente se ha inoculado la bacteria objeto de la prueba, el disco capta humedad y el antibiótico difunde radicalmente hacia fuera a través del agar, produciendo un gradiente de concentración de antibiótico. El antibiótico está presente a una concentración alta cerca del disco y afecta incluso a gérmenes mínimamente sensibles (los microorganismos resistentes crecen hasta cerca del disco). A medida que aumenta la distancia desde el disco, disminuye la concentración de antibiótico y sólo los patógenos más sensibles resultan dañados. Si el agente inhibe el crecimiento bacteriano, en torno al disco se forma un anillo claro. Cuanto más ancha es la zona que rodea al disco, más sensible es el patógeno. El diámetro del anillo es también función de la concentración inicial del antibiótico, de su solubilidad y de su tasa de difusión a través del agar. Por lo tanto, no se puede emplear el diámetro de la zona de inhibición para comparar directamente la eficacia de dos antibióticos diferentes. (1)

#### **1.4.3. Determinación de las concentraciones de fármacos en sangre:**

Para ser eficaz un fármaco ha de alcanzar una concentración en sangre superior a la CMI del patógeno. En casos de enfermedad grave, que amenaza la vida, a menudo es necesario monitorizar la concentración del fármaco en sangre y

otros líquidos corporales. Esto se puede lograr mediante determinaciones microbiológicas (método de difusión en agar), químicas, inmunológicas, enzimáticas o cromatográficas. (1)

La prueba de sensibilidad es de gran utilidad para los profesionales de la salud, particularmente los médicos, pero hay diversos motivos por los cuales los resultados de la misma deben interpretarse con cautela. Primero estas pruebas son sensibles a variaciones técnicas, por ejemplo, un cambio mínimo de temperatura, pH o tamaño del inóculo pueden afectar el resultado y éstos a menudo son irreproducibles cuando se prueba la misma muestra en laboratorios diversos. Segundo, las pruebas de sensibilidad a los antibióticos se realizan en condiciones estándar que pueden ser muy distintas a las condiciones *in vivo*, por ejemplo, como la eficacia de los aminoglucósidos varía con el pH. Tercero, los valores estándar que se emplean para determinar la sensibilidad y la resistencia se relacionan con los niveles sanguíneos de antibiótico que pueden alcanzarse *in vivo*, por lo tanto las pruebas de sensibilidad a menudo subestiman la eficacia de los antibióticos contra los patógenos de vías urinarias, donde se concentran muchos fármacos. Cuarto, la sensibilidad *in vitro* no es el único factor que afecta el resultado del tratamiento con antibióticos *in vivo*. Otros factores incluyen la ubicación y extensión de la infección, presencia de enfermedades subyacentes que afecten el sistema inmunológico o infecciones mixtas, precisión del diagnóstico, que la dosis sea adecuada, edad y cumplimiento del paciente, que las

bacterias adquieran resistencia al antibiótico en el curso de la infección y necesidad de intervención quirúrgica o drenaje. (5)

### **1.5.- FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS.**

Es fundamental darse cuenta de que el tratamiento farmacológico no es una cuestión sencilla, los fármacos se pueden administrar de diferentes formas, y no siempre se distribuyen con rapidez por todo el cuerpo o eliminan de forma inmediata todos los patógenos invasores. Una compleja serie de factores influyen en la eficacia de los fármacos. (1)

En primer lugar, el fármaco debe ser capaz de alcanzar realmente el lugar de la infección, la forma de administración desempeña un papel importante en la eficacia de los fármacos antimicrobianos. Las vías de administración no orales se suelen denominar vías parenterales, incluso cuando se administra adecuadamente un fármaco puede ser excluido del lugar de la infección. Por ejemplo, los coágulos de sangre o tejido necrótico pueden proteger a las bacterias de un fármaco, bien porque los líquidos corporales que lo contienen pueden no acceder con facilidad al patógeno o bien porque el fármaco es absorbido por los materiales que lo rodean. (1)

En segundo lugar, el patógeno debe ser sensible al fármaco. Las bacterias de los abscesos pueden encontrarse en estado latente, y por lo tanto ser resistentes a la quimioterapia. Por una parte el patógeno, aunque esté creciendo, puede simplemente no ser sensible a un determinado agente, por ejemplo, las penicilinas y cefalosporinas, que inhiben la pared celular no perjudican a los micoplasmas, que carecen de pared celular. (1)

Tercero, para ser eficaz el quimioterápico tiene que superar la CMI del patógeno. La concentración alcanzada dependerá de la cantidad de fármaco administrada, la vía de administración y la velocidad de absorción, así como de la tasa de aclaración (Clearance) o eliminación renal. Tiene sentido que un fármaco mantenga concentraciones elevadas durante más tiempo si se absorbe a lo largo de un período prolongado y se excreta lentamente. (1)

Finalmente, la quimioterapia se ha vuelto menos eficaz y mucho más compleja por la diseminación de plásmidos de resistencia.(1)

## **1.6.- MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS.**

A pesar de que hay tantos antibióticos y se cuenta con una industria farmacéutica, aún no se logran erradicar todas las enfermedades bacterianas. Uno de los principales motivos es que muchas bacterias resisten a los efectos de los antibióticos, considerando lo que el antibiótico debe hacer para ejercer su efecto. Es necesario que reconozca el blanco adecuado, llegue a él, alcance una concentración correcta y la mantenga durante un periodo de tiempo adecuado. Algunos problemas de tratamiento ocurren cuando el antibiótico de elección no logra llegar al blanco porque no atraviesa la barrera hematoencefálica o no llega a las bacterias porque estas se encuentran en el interior de un absceso. Otros problemas se relacionan con la concentración, en algunos casos el antibiótico se excreta con rapidez o se metaboliza, lo que ocasiona que los niveles máximos del fármaco se mantengan por muy poco tiempo. Por eso resulta ineficaz para tratar infecciones por bacterias que sólo mueren cuando están expuestas a niveles altos y prolongados del fármaco. En otros casos el antibiótico se concentra con rapidez en el interior de un órgano o tejido específico, mientras que otros sitios infectados le resultan hasta cierto punto inaccesibles. (3)

La resistencia bacteriana se puede definir de dos formas: una de ellas sería la capacidad que tiene una especie o cepa de bacterias, para soportar concentraciones de un antibiótico, en la que, a igualdad de condiciones, otra no podría sobrevivir. Otra definición, más clínica, es la que considera que una

bacteria es resistente cuando no puede alcanzarse la concentración capaz de destruirla o detener su crecimiento en el foco de la infección, según esto, la bacteria es resistente cuando la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) del antibiótico es superior al nivel que éste puede alcanzar en dicho foco. (4)

Existe una resistencia **natural**, o verdadera insensibilidad, de ciertos microorganismos a determinados antibióticos; la verdadera e importante resistencia es la **adquirida**, debida a mecanismos bacterianos específicos y activos de la propia célula procariota. (4)

#### **1.6.1.- Mecanismos no genéticos de resistencia:**

Las bacterias resisten la acción de los antibióticos mediante 3 métodos comunes. Primero, algunas producen enzimas que las inactivan uniéndose con cierto grupo (metilo, acetilo o fosfato) o rompiendo el enlace importante. Segundo, otras bacterias se hacen hasta cierto punto resistentes a un antibiótico cuando su permeabilidad al mismo se modifica, con frecuencia a causa de alteraciones en las moléculas de purina o en los constituyentes lipopolisacáridos. Los cambios en los lipopolisacáridos afectan la permeabilidad al alterar la carga neta en la superficie del microorganismo. Tercero, el blanco del antibiótico se altera de forma que ahora lo reconoce mal. Dos ejemplos importantes de este mecanismo son: 1) la capacidad de los estafilococos para resistir la acción de la **meticilina** cuando sus proteínas de enlace de penicilina (PBP) pierde su afinidad hacia ella y 2) la

capacidad de algunos como la *Escherichia coli* para adquirir resistencia a la estreptomicina cuando se altera su proteína S12. (3)

Estos cambios alteran en forma radical los patrones de sensibilidad de muchas bacterias y ejercen un impacto tremendo sobre la terapéutica. Considérese la siguiente progresión histórica, en el decenio de 1960 el tratamiento estándar para la gonorrea era la inyección de 1.2 millones de unidades de penicilina G. A comienzos del decenio de 1970 los gonococos se hicieron cada vez menos permeables al fármaco, de modo que la dosis se aumentó a 2.4 millones de unidades. Después la recomendación fue administrar 4.8 millones de unidades de penicilina G, junto con el Probenecid. (3)

#### **1.6.2.- Bases genéticas de la resistencia:**

La resistencia a los antimicrobianos se debe a cambios en el ADN bacteriano. Por ello, hay dos tipos de resistencia, la cromosómica, por mutaciones en el nucleoide, y la plasmídica o extracromosómica, adquirida por mecanismos de intercambio genético de los plásmidos bacterianos. En la Tabla N°1 se exponen las diferencias entre ambos tipos.(4)

CROMOSOMICA	PLASMIDICA
ADN cromosómico	ADN extracromosómico
Espontánea	Adquirida
Rara ( $10^{-8}$ a $10^{-2}$ )	Frecuente
Un carácter	Múltiples y variados
Hereditaria	Hereditaria o no
Transferible	Transferible: transducción o conjugación
Necesita contacto con el antibiótico (selección)	Sin contacto previo con el antibiótico (no necesita selección)
“No infecciosa”	“Infecciosa” o transmisible.

Tabla N° 1: Diferencias entre resistencia cromosómica y plasmídica a los antibióticos. Fuente: Liébana, J 1997(4).

La **resistencia cromosómica** se debe a una mutación de los genes que controlan, a diferentes niveles, la sensibilidad a los antibióticos. Como mutación es espontánea, de escasa frecuencia, afecta a un determinado carácter, y es hereditaria. Aparece tras el contacto con el antibiótico, que selecciona las cepas resistentes. Puede ser de dos tipos: (4)

- En un escalón: La bacteria se hace inmediatamente resistente.
- En varios escalones: En este tipo de resistencia, las bacterias van aumentando la CMI del antibiótico, a lo largo de varias generaciones. Se llama también resistencia tipo penicilina. (4)

La **resistencia extracromosómica o plasmídica**, viene codificada por plásmidos de resistencia R, que pueden pasar de una a otra bacteria por fenómenos de conjugación bacteriana o transducción fágica. Puede ser resistencia múltiple a diversas familias de antimicrobianos (betalactámicos, aminoglucósidos) e incluso a desinfectantes, habiéndose demostrado tanto en bacterias Gram negativas como en Gram positivas. (4)

Esta resistencia transferible ha demostrado una alta eficacia del mecanismo de conjugación, en el que una bacteria donante del plásmido ( $R^+$ ), tras la duplicación del mismo, transfiere a otra ( $R^-$ ) tanto la capacidad de resistencia a los antibióticos, como la capacidad de transmitir dicha resistencia (factor RTF), convirtiéndola, por tanto, en  $R^+$ . (4)

En la actualidad, se sabe que la mayor parte de los genes de resistencia a los antibióticos se localizan en pequeños fragmentos de ADN capaces de moverse independientemente del resto del genoma de la bacteria. A estos fragmentos de ADN lineal, que contienen la información para “saltar”, se les denomina **elementos genéticos transponibles o transposones**, y son capaces de moverse de un lugar a otro del genoma bacteriano. Un transposón posee, en sus extremos, dos secuencias específicas de nucleótidos, invertidas y complementarias, que enmarcan, entre ellas, los genes de resistencia y otros más. Son estos extremos los que serán reconocidos por una proteína codificada por el propio transposón (transposasa) con lo que se delimita la unidad de ADN que va a “saltar”. Estos

saltos pueden tener lugar entre diversas zonas del cromosoma, o ser movilizados a plásmidos. Se han descrito numerosos transposones en diversas especies bacterianas, diferenciándose por su tamaño molecular en kilobases y por los genes de resistencia que codifican, es decir, por los antibióticos a los que hacen resistentes a la bacteria que los posea. (4)

### **1.6.3.- Mecanismos de resistencia:**

¿Cómo se expresa en la bacteria la resistencia codificada por el ADN cromosómico o plasmídico?

Se sabe que para que un antibiótico actúe es necesario que atraviese las distintas capas de la bacteria, hasta llegar al lugar “diana”, donde ejerce su función específica (PBPs, ribosomas, membrana citoplásmica, ADN). Por ello, la resistencia a los antibióticos puede aparecer por alteraciones en la permeabilidad o transporte, por modificaciones enzimáticas del antimicrobiano, por modificaciones en los lugares “diana” o en los sistemas enzimáticos, o por otros mecanismos no bien conocidos. (4)

### 1.6.3.1.- Alteraciones de la permeabilidad o transporte:

La permeabilidad es diferente para cada antibiótico (hidrofobicidad, tamaño molecular o estructural espacial) y para cada especie bacteriana. Puede alterarse por diversos mecanismos, descritos principalmente en bacterias gram negativas:

- **Por modificación de las porinas:** En principio se comprobó que las porinas de *E. coli*, *Omp C* y *Omp F* (*Outer membran proteins*), facilitan el paso de los antibióticos en esta bacteria; pero se ha comprobado que mutantes *Omp C* y *Omp F* confieren a la bacteria unas altísimas CMI frente a betalactámicos y aminoglucósidos. También se ha comprobado que las porinas de *Pseudomonas aeruginosa* pueden estar cerradas, impidiendo la permeabilidad, y de ahí la resistencia que esta bacteria posee a los betalactámicos, aminoglucósidos, trimetoprim e imipenem. Todas estas mutaciones son de origen cromosómico, así como las descritas en la proteína K y en Pho E. (4)

- **Menor tasa de entrada:** Existe una menor tasa de entrada de las tetraciclinas, por la aparición de una nueva proteína tet, codificada por plásmidos; también sucede esto en *P. aeruginosa* para aminoglucósidos, por la producción de la proteína H-1. (4)

- **Mecanismo de salida o eflujo:** El transporte activo de los antibióticos requiere energía y la formación de una membrana energizada. Este

sistema de entrada, no se alteraría, sino que lo haría el de salida, expulsión o “eflujos”. El fármaco entraría en la bacteria, siendo rápidamente eliminado al exterior. Este mecanismo, de origen plasmídico, se demostró por primera vez para la tetraciclina en *E. coli* (1980), pero luego se ha comprobado también en las fluorquinolonas para esta misma bacteria y en *Staphylococcus* para quinolonas, macrólidos, metales pesados y detergentes catiónicos. (4)

- **Alteraciones iónicas:** Modificaciones en los iones Calcio y Magnesio pueden afectar a la resistencia antimicrobiana; así, los agentes quelantes como el EDTA (que atrapan el calcio) disminuyen las CMI, mientras que las altas concentraciones de los cationes o un pH muy ácido, dificultan la entrada de algunos antibióticos. (4)

- **Alteraciones en los lipopolisacáridos:** Las modificaciones de estas estructuras de la pared, pueden impedir la entrada de betalactámicos en *P. aeruginosa*. (4)

- **Alteraciones en el transporte:** Estos mecanismos han sido muy bien estudiados, y se deben a mutaciones que afectan los requerimientos energéticos de dicho transporte, que impiden el paso de los aminoglucósidos; en estos antibióticos, como se requiere además un transporte de electrones dependiente de citocromos, es manifiesta su inutilidad para las bacterias anaerobias estrictas. La fosfomicina puede no ser transportada por alteraciones

del sistema glúcido-fosfato, y hechos similares harían que no entrara el cloranfenicol en *Pseudomonas*. (4)

- **Relación con enzimas hidrolizantes:** Se ha descrito una clara relación entre la producción de enzimas de tipo betalactamasa, y la reducción de la permeabilidad a los betalactámicos. Así pues, existirían bacterias, especialmente resistentes, que producirían una gran cantidad de betalactamasas, y además tendrían disminuida la permeabilidad de su pared a los antibióticos betalactámicos. (4)

#### **1.6.4.- Modificaciones enzimáticas de los antibióticos:**

##### **1.6.4.1.- Betalactamasas:**

El mecanismo más importante de resistencia descrito en más de 25 especies bacterianas diferentes, Gram positivas y Gram negativas, es la producción de estas enzimas, que atacan a los antibióticos del tipo penicilinas y cefalosporinas. Las betalactamasas son enzimas bacterianas que actúan hidrolizando el enlace amida del anillo betalactámico, con lo que el antibiótico pierde totalmente su actividad. Pueden estar codificadas por el ADN cromosómico o ser plasmídicas, adquiriéndose el plásmido por conjugación o transducción fágica. (4,5)

Las betalactamasas pueden situarse en el espacio virtual periplásmico existente entre la pared celular y las PBPs diana, o ser producidas por la bacteria y salir de la misma, entre ellas tenemos las extracelulares, típicas de bacterias Gram positivas, *Bacteroides* y *Moraxella*. Éstas podrían jugar un papel patógeno importante, ya sea permitiendo actuar a otras bacterias en procesos de coinfección; por ejemplo, uretritis producidas por gonococos y un estafilococo no patógeno, pero productor de betalactamasa, es lo que se denomina patogenicidad indirecta o destruyendo a los antibióticos, con lo que hace posible la actuación patogénica de las bacterias. Así se explicaría el efecto inóculo, en el que, si existe un número de bacterias muy alto, la liberación de grandes cantidades de betalactamasas impediría la acción de los antibióticos. (4,5)

El mecanismo de acción hidrolítico de la enzima sigue las constantes cinéticas de Michaelis-Menten; es decir, depende de la permeabilidad para el antibiótico, la cantidad de enzima, la velocidad de hidrólisis, la afinidad de la enzima por el sustrato y el tipo de betalactamasa. (4,5)

Las ***betalactamasas cromosómicas*** aparecen fundamentalmente en bacterias Gram negativas; la mayor parte tiene actividad sobre las cefalosporinas, y pueden ser constitutivas o inducibles. Las constitutivas están siempre presentes, y limitadas genéticamente en cantidad y actividad. En las inducibles, la síntesis está normalmente reprimida; solo se inicia en presencia de un estímulo o inductor, que son los propios betalactámicos, en mayor o menor grado. Este hecho se ha

demostrado, por ejemplo, en Enterobacterias y Pseudomonas. Pero, por mutación pueden aparecer cepas hiperproductoras de betalactamasas, en las que el gen operón no es reconocido por el represor, y la síntesis de cefalosporina es continua e intensa. Estas mutantes estables desreprimidas van a plantear difíciles problemas en el tratamiento de las infecciones que producen, pues son resistentes a la mayor parte de los antibióticos de esta familia. Muchas de estas cefalosporinas no hidrolizarían al antibacteriano, sino que bloquearían sus moléculas por un mecanismo no hidrolítico de secuestro, atrapamiento o fenómeno de esponja, aunque hoy se sospecha que la hidrólisis acaba también destruyendo al antibiótico, mediante una reacción más lenta. (4,5)

Las ***betalactamasas plasmídicas*** pueden actuar sobre penicilinas, cefalosporinas, o ambas (betalactamasas de amplio espectro). Se clasifican según Bus, en nueve (9) grupos, atendiendo a la especificidad del sustrato, la susceptibilidad al ácido clavulánico, el punto isoeléctrico y otras características en: 1, 2<sup>a</sup>, 2b, 2b', 2c, 2d, 2e, 3 y 4. Actualmente, están descritas más de cien (100) de estas enzimas, siendo las más conocidas las TEM (del 1 al 19), SHV (1 al 5), HMS-1, OXA (1 al 3), PSE (1 al 4), MIR-1 y CAZ (1 al 7). Las betalactamasas plasmídicas clásicas no son activas sobre las cefalosporinas de tercera generación, pero en 1983 apareció una que las hidrolizaba, demostrándose que los plásmidos que las transportaban codificaban también enzimas de resistencia para los aminoglucósidos, lo que aumenta la gravedad del problema, ya que estas betalactamasas plasmídicas de espectro ampliado pueden inactivar, no sólo las

cefalosporinas de tercera generación, sino también los monobactámicos y carbapenemos, habiendo aparecido infecciones por bacterias aisladas de brotes epidémicos hospitalarios, o de forma aislada, pero siempre con una grave repercusión clínica. Ejemplo de ellas son las betalactamasas TEM-e al 19, SHV-2,3,4 y 5, CAZ-2, 6 y 7, YOU-1 y 2 y MIR-1. (4,5)

En resumen las betalactamasas constituyen un mecanismo de resistencia muy importante en Enterobacterias, cocos Grampositivos y negativos, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Moraxella* y *Bacteroides*, y como antes se mencionó, estas bacterias que poseen codificada su producción pueden, a la vez, tener un nivel de permeabilidad alterado al antibiótico. (4,5)

La importancia de las betalactamasas ha sido origen de intentos de luchar contra este mecanismo, mediante sustancias antibacterianas inhibidores de las mismas que, uniéndose a dichas enzimas, permitirían la acción de otro antibiótico betalactámico (inhibidores suicidas); los principales son el ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam, que se encuentran comercialmente en forma de Amoxicilina-clavulánico, Ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam. (4,5)

#### **1.6.4.2.- Enzimas inactivadoras de aminoglucósidos:**

El mecanismo más frecuente de resistencia en esta familia de antimicrobianos es la codificación plásmidica de enzimas periplásmicas, que los

modifican o inactivan, sin destruirlos. Se clasifican según el radical sobre el que actúan (oxidrilo o amino), y su situación en la molécula del antibiótico, el perfil del sustrato o conjunto de fármacos sobre los que actúa, así como el mecanismo de inactivación (acetilación, fosforilización o adenilación). (4,5)

Las principales enzimas son:

- Acetiltransferasas: catalizan la transferencia del acetato de la acetilcolina a un grupo amino del antibiótico, en presencia de iones magnesio. Las principales son la AAC (3) , AAC (2'), AAC (6') y AAC(1), con gran cantidad de isoenzimas cada una de ellas.

- Fosfotransferasas: catalizan la fosforilización de grupos oxidrilo del antibiótico, en presencia de iones magnesio y ATP. Las principales son la APH(3'), la APH(6), la APH(3''), y la APH(5'').

- Nucleotidil o adeniltransferasas: actúan sobre los grupos oxidrilo del antibiótico, en presencia de iones de magnesio y ATP. Las principales son la ANT(4'), la ANT(2''), la ANT(3'') y la ANT(4''). (4,5)

Estas enzimas pueden encontrarse en cepas que producen diversidad de ellas; y de los tres grupos señalados. Tienen gran interés, porque cualquiera de los antibióticos que posean un radical sensible o susceptible de ser inactivado selecciona las cepas resistentes a todos ellos, aunque no se haya empleado ese aminoglucósido. Por ejemplo usando tobramicina la bacteria puede sintetizar una

AAC(6'), que inactiva a la amikacina, pues ambos antibióticos poseen el radical amino en 6'. (4,5)

Se ha demostrado la presencia en un mismo gen de la codificación para APH(2'') y AAC(6'), fusión de gran trascendencia clínica. Existen plásmidos y transposones, que codifican, a la vez, enzimas betalactamasas y enzimas que inactivan a los aminoglucósidos, por lo que la bacteria que los posee es muy resistente. (4,5)

#### **1.6.4.3.- Cloranfenicoltransferasas:**

El cloranfenicol es inactivado por una diacetilación enzimática, en presencia de acetil-CoA, dando lugar al diacetilcloranfenicol, que es inactivo. Se debe a una acetiltransferasa plásmidica, y aparece tanto en Grampositivos como en Gramnegativos. Estas enzimas no se sitúan en el espacio periplásmico, sino en el citoplasma. El antibiótico también puede tener una resistencia cromosómica, que impide su normal permeabilidad. (4)

Recientemente se ha encontrado un nuevo mecanismo de resistencia a los macrólidos, por inactivación enzimática. (4)

#### 1.6.4.4.- Proteínas fijadoras de penicilina:

Se han demostrado tres mecanismos a este nivel: modificaciones de las PBPs, aparición de nuevas PBPs, o ambos. Las modificaciones de estas proteínas diana, disminuyen la afinidad del antibiótico por la PBP. Se han descrito tanto en bacterias Grampositivas como en Gramnegativas. Así, las alteraciones en la PBP-1 y en la PBP-2 de *Neisseria gonorrhoeae* aumentan las CMI ocho veces. Debido a las modificaciones de la PBP-2 y 3, se han descritos resistencias en *Haemophilus influenzae* para la Ampicilina, y en *Pseudomonas aeruginosa* para imipenen. También aparecen en *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Clostridium*. (4)

En varias especies de estafilococos y estreptococos, se ha demostrado que la bacteria sintetiza nuevas PBPs, por lo que el antibiótico no puede actuar. Así, en *Staphylococcus aureus*, se sintetiza una nueva PBP-3 que se diferencia por su peso molecular y su baja afinidad por la penicilina. También se ha aislado en estafilococos una nueva PBP(2') con una baja afinidad por los betalactámicos. (4)

En cepas de *Streptococcus pneumoniae*, se ha comprobado, conjuntamente, la modificación y síntesis de nuevas PBPs, lo que las hace especialmente resistentes a la penicilina. (4)

La resistencia por alteraciones o síntesis de nuevas PBPs parecen estar en todos los casos, mediadas por el ADN cromosómico. (4)

#### 1.6.4.5.- El ARN cromosómico:

Tanto en los aminoglucósidos como en las tetraciclinas, que actúan sobre la subunidad 30S, han aparecido modificaciones de las proteínas S, lugares de acción de dichos antimicrobianos; esto aparece en *Enterococcus faecalis* (para la gentamicina) y en *N. gonorrhoeae* (para la espectinomicina). La modificación de la proteína 10S hace a las bacterias estreptomycinresistentes (gonococos, enterococos y estafilocos). Al alterarse un locus *tetM*, se produciría una resistencia, de origen transposónico, a la tetraciclina, hecho que se ha demostrado en bacterias Gram positivas, Gram negativas, *Ureplasma* y *Mycoplasma*. (4)

Los macrólidos y las lincosamidas (grupo MLS) (S de Streptogramin B, un antibiótico que no se usa en clínica humana), que actúan en la subunidad 50S, pueden ver alterada su acción por cambios en las proteínas L. Igualmente se ha comprobado que una dimetilación de la adenina del ARNr situada en la posición 2058 impide la fijación de los macrólidos a la subunidad 50S. Esta metilasa está codificada por un gen el *erm* (*erythromycin resistance metilase*), del que se han descrito ocho variedades. Se ha señalado un nuevo mecanismo a la eritromicina en *E. coli*, mediante la síntesis de una esterasa (tipo I), que hidroliza el anillo lactona de los macrólidos. El gen responsable es *ereA*, que codifica la eritromicina esterasa. La síntesis de una segunda esterasa (tipo II) se ha detectado simultáneamente con la producción de una ARNr-metilasa, expresión del gen *ermAM*. La unión de los genes *ereA* y *ermAM* explicaría la diseminación conjunta

de éstos en la familia *Enterobacteriaceae*, procedente de bacterias Grampositivas.

(4)

#### **1.6.4.6.- La ADN girasa:**

La alteración de esta enzima, lugar diana de las quinolonas, explicaría la resistencia a estos antimicrobianos, que es siempre por mutación cromosómica, y nunca por plásmidos. La mutación en la girasa A, (*gyr A*) del codón 83, por el cambio de una serina por leucina, o en el codón 84 por el cambio de alanina por prolina, conlleva la resistencia a ciprofloxacina en *S. aureus*. (4)

Las mutaciones en la girasa B son menos frecuentes e importantes, y se han descritos en los codones 67 y 106. (4)

#### **1.6.4.7.- La ARN polimerasa:**

Las alteraciones moleculares en esta enzima darían lugar a resistencias a la rifampicina. (4)

#### **1.6.4.8.- Modificaciones de los sistemas enzimáticos:**

Diversas rutas metabólicas pueden alterar las bacterias para ofrecer resistencia a los antimicrobianos. Así, mecanismos alternativos a las enzimas que

intervienen en la síntesis del ácido folínico, de origen plasmídico o por transposones, producirían resistencias a las sulfamidas o al trimetoprim, ya que las nuevas enzimas son refractarias al antimicrobiano. (4)

En los betalactámicos, tras la fijación a las PBPs, se inhibe la síntesis del peptidoglicano, y se detiene el crecimiento bacteriano, produciéndose el efecto bacteriostático; posteriormente, se liberan los ácidos lipoteicoicos, que dejan de reprimir a la mureinhidrolasa, esta enzima corta las uniones entre el NAM y tetrapéptido que cuelga, la que conduce a la autólisis de la bacteria, que es el verdadero efecto bactericida. (4)

Se ha comprobado, en cepas de *S. pneumoniae* que la relación entre la CMB y la CMI era superior a 32; a estas bacterias se les denomina tolerantes, y esa **tolerancia** se debe a la supresión o déficit de la mureinhidrolasa, a causa de un mecanismo de mutación cromosómica. También aparece este hecho en la *Pseudomonas*, estreptococos, estafilococos y algunas enterobacterias. La tolerancia podría ser un fenómeno de gran interés clínico, pues en ausencia del antibiótico (al terminar el tratamiento), el crecimiento bacteriano reaparece. (4)

En resumen, los tipos de resistencia que a parecen en cada familia de antibióticos (indicando en primer lugar el más importante) son:

- En los betalactámicos, puede aparecer inactivación por betalactamasas, alteraciones de la permeabilidad, o modificaciones de las PBPs.
- En los aminoglucósidos se producirá modificación enzimática, interferencia del transporte activo y, muy rara vez, mutaciones ribosómicas.
- En el grupo macrólidos-lincosamidas-estreptogramina (MLS); alteraciones en el ribosoma “diana” o en la permeabilidad.
- En las quinolonas; alteraciones en la girasa, y en el transporte, ambas de origen cromosómico.
- En las tetraciclinas; por un mecanismo de eflujo o salida, o por alteraciones del transporte activo.
- En la rifampicina; por alteraciones de la polimerasa o de la permeabilidad, ambas de origen cromosómico.
- En el cloranfenicol; por acetilación enzimática (plasmídica), o por alteraciones de la permeabilidad (cromosómica).
- En la teicoplanina y otros glucopéptidos; por alteraciones del punto diana, de origen plasmídico.
- En el metronidazol, las sulfamidas y el trimetoprim por la utilización de rutas bioquímicas alternativas.

Los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos son pues bastante complejos, pero de gran interés, porque explican como se hacen resistentes las

bacterias, fundamentalmente por el uso indiscriminado en clínica humana y en veterinaria de antibióticos de amplio espectro, que seleccionan una y otra vez, cepas multirresistentes, que requieren nuevos y potentes fármacos, con la consiguiente repercusión clínica, ecológica y económica. (4)

### **1.7.- IMPLICACIONES DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN EL CONTROL DE INFECCIONES.**

La selección del antibiótico correcto exige conocer el microorganismo responsable del proceso infeccioso en el paciente. El diagnóstico bacteriológico requiere el aislamiento de la bacteria y el estudio de su sensibilidad o resistencia frente a los antibióticos. (6,7,8,9)

La resistencia bacteriana representa un aspecto fundamental en el estudio de los antibióticos, porque su comprobación implica el fracaso de la terapéutica. El aumento del empleo de antibióticos desde la década de 1940, muchas de las veces en una forma indiscriminada, se ha acompañado del alza creciente en la resistencia, que conlleva a la inactivación del antibiótico por el microorganismo responsable de la infección. (6,7,8,9)

La terapia antibiótica ha conducido a una prolongación dramática en la expectativa y calidad de vida. Los avances en la medicina moderna han reducido la morbimortalidad de numerosos padecimientos, en especial de las enfermedades

infecciosas. En contraste, ha ocurrido una selección de cepas bacterianas que fortalecen sus genes de resistencia a la mayoría de los antibióticos. (6,7,8,9)

Aunque constantemente salen al mercado nuevos antimicrobianos para combatir la resistencia, las bacterias han sido capaces de desarrollar defensas más efectivas contra los antibióticos más nuevos y potentes. Las características mismas de los microorganismos hacen que la lucha contra ellos se haya convertido en una carrera donde se ha tenido la necesidad de emplear todo tipo de estrategias, desde las convencionales como la búsqueda de compuestos novedosos con mayor actividad biológica, hasta el diseño de moléculas nuevas mediante procedimientos de biotecnología, pasando por combinaciones de antimicrobianos. (6,7,8,9)

La frecuente utilización de antibióticos para combatir síntomas triviales, haciendo caso omiso de la causa de los mismos, ocasiona una mayor incidencia de resistencia bacteriana así como de efectos adversos al medicamento. Las dificultades en la atención médica pública, los elevados costos de los antibióticos y de los servicios médicos privados, ejercen presión sobre la población, que se ve obligada a recurrir al despachador de la farmacia para que le indique un fármaco, sin contar con los suficientes conocimientos médicos. (6,7,8,9)

La disponibilidad de agentes antimicrobianos sin prescripción, particularmente en los países en desarrollo, así como los tratamientos

antimicrobianos inadecuados, suministrados a intervalos o dosis inapropiadas, determinan una mayor resistencia bacteriana frente a los antibióticos y cuando se requiere utilizarlos nuevamente, se fracasa. (6,7,8,9)

Tarde o temprano las bacterias se hacen resistentes en la práctica clínica a una buena cantidad de compuestos antimicrobianos. Esto tiene muchas consecuencias. Los individuos infectados con gérmenes resistentes, tienen más probabilidad de necesitar hospitalización, por la complicación del cuadro infeccioso, requieren tratamientos más prolongados y conlleva además, al uso de fármacos más tóxicos y más costosos. El problema se complica cuando una bacteria resistente a uno o varios antibióticos es expuesta a otra droga, pues se crea la oportunidad de seleccionar un mutante que resiste al nuevo antibiótico. Así, los organismos resistentes a los más nuevos compuestos, a menudo también lo son a los antiguos antibióticos, y se puede llegar a la tan temida **multirresistencia**, que dificulta enormemente el manejo y control de las infecciones. (6,7,8,9)

En vista de la creciente resistencia antibiótica, en el futuro próximo los regímenes terapéuticos empleados para el tratamiento de las infecciones, deberán ser re-evaluados, bajo la óptica de sensibilidades antimicrobianas cambiantes.

**CAPITULO II**  
**AUTOMEDICACION**

## 2.1. - PERSPECTIVA HISTÓRICA:

Uno de los apartados más brillantes no sólo de la farmacología, sino también de la ciencia médica y de la biología en general, lo constituye sin duda la posibilidad de control y tratamiento de las enfermedades infecciosas. El empleo masivo de estas sustancias ha proporcionado resultados espectaculares en el tratamiento y la prevención de numerosas enfermedades. Se estima que el 30% de pacientes hospitalizados recibe uno o más cursos de tratamiento con estos agentes. Sin embargo, el uso frecuente, y sobre todo, el abuso han conducido a su vez a la aparición de otros problemas que requieren nuevas soluciones. Quizá el más importante es el aumento de la resistencia de los microorganismos, lo que obliga perentoriamente a la búsqueda de nuevos antimicrobianos. Otro problema, es el aumento del costo económico de este tipo de fármaco, que se hace especialmente evidente en el medio hospitalario. (10)

Existen más bacterias en la cavidad bucal de un adulto que la población del planeta. En la denominada “boca limpia” pueden encontrarse entre 1.000 y 100.000 bacterias incluyendo más de 300 especies bacterianas, unidas a la superficie dental. (10,11)

Durante toda la historia de la humanidad se han usado productos naturales en el tratamiento de las enfermedades, pero no fue hasta principios del siglo XX cuando se aplicaron fármacos frente a microorganismos sin perjudicar al

hospedero y con estos fármacos antimicrobianos o antibióticos se ha conseguido una toxicidad selectiva. Los fármacos pueden resultar tóxicos para las bacterias a dosis inferiores a las que afectarían al hospedero, pueden inhibir el crecimiento bacteriano y provocar lisis celular mediante la inactivación de enzimas esenciales, moléculas estructurales o bloqueando locus de receptores bacterianos.(11)

La quimioterapia antimicrobiana empezó con el descubrimiento de las sulfonamidas, en 1935, con la demostración por parte de Chain y Florey de la amplia actividad antimicrobiana de la milagrosa penicilina, fue el mayor triunfo, se trataba de un “antibiótico perfecto” que inhibía la síntesis de las paredes celulares bacterianas, lo que conllevaba la destrucción de la bacteria, además de ser específica en su acción dado que las células humanas no presentaban pared celular. Así mismo sus efectos secundarios son mínimos. (11)

Ante la globalización de la economía, ningún país se puede ver exento de adecuarse a este reto. En relación a la información sobre los medicamentos y su uso adecuado a la que el público tiene derecho, se han ido realizando diferentes foros para ver que tipo de información es la adecuada para que la población realice una automedicación responsable. (12)

La “Automedicación se refiere al uso de medicamentos llamados de libre acceso. Autoprescripción se refiere al uso de medicamentos que requieren receta médica para su venta y sin embargo se compran y se usan sin este requisito”. (12)

Ciertas circunstancias traen como consecuencia el uso inapropiado de los antibióticos, así como el abuso de su utilización, lo que conduce al aumento de microorganismos resistentes a éstos. (11)

Nos encontramos frente a un hecho importante que se ha venido desarrollando desde hace mucho tiempo y que consiste en la “Automedicación responsable” de los síntomas menores a cuyo tratamiento están dirigidas las “especialidades farmacéuticas publicitarias”, no parece que el tratamiento de las enfermedades infecciosas por iniciativa propia del paciente –decisión personal y voluntaria de administrarse un antibiótico (o de los padres en el caso de los niños)- pueda considerarse ni conveniente ni adecuado tanto para el individuo como para la sociedad. (13).

La automedicación representa, junto a la utilización de antibióticos en procesos infecciosos no bacterianos y al incumplimiento terapéutico por parte del paciente, el principal problema que tiene planteado el empleo de antibióticos en el medio extrahospitalario, constituyendo una fuente importante del uso escasamente controlado de los antibióticos y de sus graves consecuencias. (13).

En las sociedades occidentales, la importancia de la automedicación corre paralela a la creciente preocupación de la población por el autocuidado de la salud y el desarrollo del mismo. Este hecho representa un fenómeno con una notable

repercusión social y económica, sujeto a un amplio debate médico-terapéutico y con límites poco precisos. (13)

A lo largo de la historia de la Humanidad, *el autocuidado*, es decir el propio tratamiento de los signos y síntomas de enfermedad que las personas padecen, ha sido la forma más utilizada para el mantenimiento de la salud. El ámbito familiar y/o tribal ha sido la fuente de conocimiento de las técnicas o remedios existentes en cada entorno cultural, traspasado verbalmente dichos conocimientos a las sucesivas generaciones. Desde que existe constancia escrita, siempre ha existido un “experto” que acumulaba las habilidades y técnicas de sanar, al que se recurría cuando el propio autocuidado no era suficiente para reestablecer la salud. (14).

Hoy en día, en que afortunadamente vivimos en un tiempo y en una sociedad con una atención sanitaria desarrollada, con medicamentos y técnicas quirúrgicas eficaces, necesitamos comprender que *el autocuidado sigue siendo necesario* , tanto para el manejo de enfermedades agudas no graves, pero muy frecuentes, como para la prevención (en forma de hábitos de vida saludables) de las enfermedades que hoy en día son la causa principal de enfermedad y muerte (problemas cardiovasculares y cáncer). (14)

Mientras tanto, en la inmensa mayoría de los hogares, una gran parte de las enfermedades que aparecen en la vida de las personas, son manejadas, al menos

inicialmente, con alguna de las técnicas o medicamentos que la propia familia conoce o tiene a su alcance para aliviar dichos problemas. (14)

La AUTOMEDICACIÓN se ha definido de forma clásica como “el consumo de medicamentos, hierbas y remedios caseros por propia iniciativa o por consejo de otra persona, sin consultar al médico”. El paciente ha aprendido su decisión en un ámbito más o menos próximo: familia, amigos o vecinos, farmacéutico, la reutilización de la receta (del r cipe) de un médico o la sugerencia de un anuncio. Hoy en día, la automedicación debería ser entendida como *“la voluntad y la capacidad de las personas-pacientes para participar de manera inteligente y autónoma (es decir, informada) en las decisiones y en la gestión de las actividades preventivas, diagnósticas y terapéuticas que les atañen”*. (14)

Los estudios acerca de la automedicación son escasos pero muy ilustrativos en cuanto a la dimensión social de esta conducta terapéutica, que puede ser considerada como la forma de autocuidado más frecuente en España. (13).

En una encuesta telefónica sobre el autocuidado de salud, llevada a cabo por Nebot y Llauger en 1992, el 12% de las personas adultas entrevistadas había seguido una conducta de automedicación (sola o acompañada de otras medidas de autocuidado, consulta médica o ambas), siendo el tipo de síntoma, la edad y el sexo los factores más determinantes. (13).

En un trabajo de Clanchet et al., en el que se incluyeron todos los enfermos que acudían a consulta médica por una enfermedad iniciada en los últimos 15 días, siete de cada diez pacientes manifestaban haber utilizado medidas de autocuidado que correspondían en el 76% de los casos de automedicación. (13).

Asimismo, de las estadísticas de consumo de medicamentos (IMS) y de las cifras de gasto farmacéutico facilitadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, de España, puede inferirse que la automedicación representa más del 30% de las especialidades farmacéuticas adquiridas en la farmacia, a pesar de que el “mercado OTC” (Over The Counter o “productos de mostrador”) apenas representa el 15% de las mismas. (13).

Profundizando en la dirección de este fenómeno conviene señalar que existen argumentos a favor y en contra de la automedicación. Entre los primeros se encuentra la accesibilidad, la comodidad y el menor costo en el tratamiento de ciertos síntomas; a ello se añaden la descongestión del sistema sanitario, la reducción de la pérdida de actividad laboral y escolar y el hecho de que si no existiera la posibilidad de automedicación se buscarían otras formas de autocuidado, probablemente menos fiables y sencillas. Entre los argumentos en contra se han señalado la capacidad de los medicamentos de producir efectos indeseables agudos o crónicos cuando son utilizados en dosis excesivas o durante periodos excesivamente prolongados, la presentación de interacciones farmacológicas, el uso incorrecto en indicaciones no convenientes, el empleo en

pautas posológicas inadecuadas y la posibilidad de que, en ocasiones, su utilización pueda enmascarar y retrasar el diagnóstico de una enfermedad que necesita cuidados médicos. (13)

Con el objeto de evitar polémicas infructuosas se ha tratado de establecer algunas consideraciones para la utilización de fármacos en la automedicación. Parece conveniente que no debieran necesitar supervisión, podrían ser utilizados en síntomas o enfermedades que pueden ser reconocidas y diagnosticadas por la propia persona. (13)

En 1986, la Oficina Regional Europea de la OMS publicó una serie de directrices a modo de un compendio útil y breve de las características que debe poseer un fármaco, su empleo en automedicación. Según el informe, los medicamentos deben ser eficaces sobre los síntomas de naturaleza autolimitada que motivan su empleo y fiables para que sus efectos beneficiosos puedan ser percibidos de forma consistente y rápida. De igual manera deben ser de fácil empleo para que su administración no requiera precauciones complejas, de amplio margen terapéutico, es decir, que los errores de la dosificación no tengan repercusiones graves y de cómoda posología con objeto de facilitar el cumplimiento terapéutico. (13)

La automedicación representa un grave problema de salud pública, ya que puede ocasionar graves daños a la salud individual, familiar y colectiva; sin embargo, esta situación ha sido escasamente explorada. (15)

La automedicación no aprueba, producto de una “sociedad química”, el hombre contemporáneo, busca respuestas farmacológicas a todos los problemas de salud a través de ésta. Crece la autoprescripción y como consecuencia la automedicación de compuestos, especialmente los psicofármacos, analgésicos y antibióticos. (16).

“La automedicación es un rasgo más del mundo moderno, o del primer mundo si se lo quiere definir así, pues está dentro de las características actuales de la sociedad en la que pretenden obligarnos o convencernos a vivir. Es decir, una sociedad consumista y medicamentada, individualista y de autosuficiencia personal, sin distinción de los valores humanitarios y de capacitación de esfuerzos personales y colectivos”, dice el Profesor Ricardo José Cerdá, docente en farmacología en la Universidad de Buenos Aires. (16).

“La automedicación se incrementó desde que el Estado comienza a desentenderse y los medicamentos se convierten en un bien de consumo y no en un bien social” refiere el Profesor José Alvarado presidente del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. Coincide también con que “La automedicación mas importante se da, precisamente, en estos medicamentos de

venta libre que, pese a la prohibición, se venden en otros sitios fuera de la farmacia. Y eso es algo muy serio porque aumenta el gasto general de salud, no el correspondiente a obras sociales, sino el total. En la actualidad representa el 30%, lo que es elevado para este sector.” Las consecuencias pueden ser severas, señala el especialista, “ el enmascaramiento de la enfermedad, producción de efectos adversos, prolongación o agravamiento de la enfermedad, propensión o resistencia a los medicamentos empleados, facilitar el contagio y fomento de la tóxicodependencia. Alerta, así mismo, contra la automedicación y el consumo exagerado de medicamentos, pues al prescribir medicamentos para dolencias y síntomas banales aumenta el riesgo de resistencia y consecuencias severas. (16).

Contrariamente a lo dispuesto en la reunión sobre la Atención Primaria a la Salud, patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Alma-Ata en 1978, en relación a la producción, prescripción y uso de medicamentos con miras al logro del objetivo de “salud para todos en el año 2000”, las sociedades continúan medicándose y haciendo uso irracional de los medicamentos. Ello está propiciado principalmente por el incremento desmedido en la fabricación y venta de fármacos a través de la maquinaria publicitaria, que utiliza todos los medios a su alcance, y por una práctica médica mal entendida, que ha perdido su objetivo que es la capacidad de producir salud y de modificar de una manera visible la historia natural de la enfermedad dentro de la población. (15)

La medicalización de la vida cotidiana se lleva a cabo a través de dos vías: por medio de la prescripción y a través de la automedicación. La prescripción médica es responsabilidad de los trabajadores de la salud y de las instituciones prestadoras de servicios de atención médica, que deben sensibilizar y capacitar al personal para desarrollar la prescripción en criterios de racionalidad y eficacia.

(15)

La automedicación representa un problema más complejo ya que entran en juego aspectos atribuibles a la población como la educación médica, la cultura, los usos y costumbres, etc, que de alguna manera son influenciados por el gran aparato de comercialización con que cuentan las empresas productoras de medicamentos. (15)

Se considera que la autoadministración de medicamentos es producto de la falta de educación médica. Asimismo se admite que la automedicación representa un apoyo muy importante a los sistemas de salud pública de los países desarrollados, ya que ahorran horas-médico y tiempo de hospital gracias a la habilidad del consumidor para obtener rápida y fácilmente medicamentos para suprimir síntomas menores. Sin embargo, habría que considerar la automedicación en el ámbito de los países en vías de desarrollo, como lo es México, y algunos países de Latinoamérica, ya que el bajo nivel de escolaridad y las malas condiciones de trabajo y de vida de la mayoría de la población, se traducen en fuente de constantes malestares físicos. Ante el poco o nulo

conocimiento de la población sobre el funcionamiento de su propio cuerpo, así como la diferencia entre un síntoma menor y otro grave que indique la necesidad de atención médica confiable, resulta discutible si los beneficios que se derivan de la automedicación serían de mayor peso que el peligro potencial que implica, ya que admitir que el riesgo de la enfermedad iatrogénica se encuentra latente en toda acción de medicación, y con mayor magnitud cuando de automedicarse se trata. (15)

A pesar de su influencia penetrante en la salud del individuo, la automedicación ha sido objeto de escasos estudios formales que permitan: a) ayudar al proceso de selección de productos populares medicinales; b) determinar las características que debe reunir un producto para la automedicación y, c) analizar los efectos de los factores motivacionales, como la promoción, la recomendación profesional y la influencia de amigos y parientes en la ingesta de medicamentos. (15)

Se conocen pocos estudios formales sobre automedicación, entre ellos el de Knapp, en Ohio, en el que encontró que, en Estados Unidos, la esposa es la principal compradora en la familia; las farmacias tradicionales y de descuento constituyen la principal fuente proveedora de medicamentos sin prescripción, y que cada familia demostró tener remedios caseros a la mano en su botiquín tradicional. (15)

Balter, encontró que la condición socioeconómica y religiosa tiene efectos sobre el consumo de medicamentos populares. (15)

En México, Ortega encontró que personas con un nivel socioeconómico medio-alto almacenan medicamentos tales como antimicrobianos, analgésicos y psicofármacos, y que el 83% los utiliza para curar en otras personas cuadros clínicos similares a los propios. El estudio menciona que el porcentaje de personas que se autorrecetan (automedican) es el 88% de la población. (15)

El problema reside en que, en la práctica, la automedicación no sólo abarca la utilización de “especialidades farmacéuticas publicitarias” sino también el consumo de “especialidades éticas”, que tanto desde el punto de vista legislativo como de criterios clínicos-terapéuticos requieren ser prescritas por el médico, tras el diagnóstico adecuado de la enfermedad a tratar. (13)

Actualmente se acepta que la “automedicación responsable” consiste en el uso racional de medicamentos especialmente autorizados y etiquetados para la prevención y el tratamiento de síntomas y problemas comunes de salud”. Cabe destacar que, a pesar de que en la mayoría de las ocasiones la selección de los productos por parte del consumidor no requiere de la intervención de un facultativo, de ninguna manera se excluye, ya que si los síntomas o el problema común de salud se agrava, es imprescindible consultar a un médico. Es decir que la automedicación responsable no pretende de ninguna manera hacer a un lado el

papel importante que desempeña el facultativo, sino establecer un espacio en el cual la persona pueda respetar el cuidado de la salud de una manera segura y racional. (17)

La automedicación responsable no es un fenómeno o práctica comercial, sino fruto de la aspiración que ha acompañado al hombre en todo momento de cuidar su salud, instancias internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo ha reconocido expresamente. Este organismo hizo manifiesto este deseo en su Declaración de la que reconoció: que la gente tiene el derecho y la responsabilidad de participar colectivamente en el cuidado de su salud". (17)

La automedicación responsable ha tenido una evolución muy significativa en lo que, de una fase inicial en la que su campo de acción estaba circunscrito unos cuantos síntomas comunes de salud, como la tos, la acidez estomacal, el dolor de cabeza, etc., en la actualidad abarca la prevención y el alivio de problemas agudos así como algunos de tipo recurrente y de algunos síntomas de enfermedades crónicas como el dolor que acompaña a algunas enfermedades reumáticas. (17)

Otro factor que ha impulsado el desarrollo de la automedicación responsable es el creciente interés de los consumidores por informarse de todo aquello que tiene que ver con su salud y por desempeñar una papel cada vez importante en el cuidado de la misma. (17)

Es importante destacar que esta disposición ha sido ampliamente apoyada por campañas de información al consumidor, y muy especialmente, de etiquetas que favorecen una adecuada lectura y comprensión de las instrucciones que deben causar en el lector un uso racional de los medicamentos de libre acceso, y evitar cualquier molestia o efecto adverso que pudiera suscitarse. (17)

La automedicación es una práctica muy extendida, en España ocupa el primer lugar, especialmente en el tratamiento de procesos infecciosos respiratorios y bucales. La automedicación es, junto con el incumplimiento terapéutico y el almacenamiento de antibióticos en los hogares, uno de los mas graves problemas de la antibióticoterapia en la actualidad, ya que se acompaña frecuentemente de un mal uso. Es necesario desarrollar programas de educación sanitaria, en los que participen activamente los médicos y farmacéuticos, dirigidos a concienciar a la población sobre los efectos negativos de la automedicación y orientar a los pacientes sobre el uso racional de los antibióticos. (18).

Para finalizar, la práctica de la automedicación es nociva en todos los casos, pero lo es especialmente cuando la enfermedad a tratar no es una enfermedad real sino estacional. Decidir por cuenta propia tomar antibióticos para tratar cualquier cuadro gripal o de influenza refuerza a los microorganismos patógenos, que han sido culpables de importantes resistencias bacterianas, que imposibilitan el tratamiento de infecciones sencillas de curar. Lo peor de esto es

que en muchos países, especialmente en Latinoamérica, muchos médicos prescriben antibióticos en situaciones cuyo uso no es requerido. (19)

## **2.2. - IMPORTANCIA CLÍNICA Y SOCIOECONÓMICA DE LOS ANTIBIÓTICOS.**

Desde el descubrimiento y la introducción de la penicilina hace más de medio siglo, los antibióticos han contribuido, como quizá ninguna otra medida terapéutica, a la reducción de las cifras de mortalidad general. En las últimas tres décadas ha tenido lugar una verdadera eclosión de los antibióticos, lo que ha popularizado su uso en los países desarrollados, y en la actualidad son los fármacos más utilizados después de los analgésicos y los que generan un mayor gasto farmacéutico tras los antihipertensivos. (13)

Los antibióticos constituyen un grupo farmacológico de enorme importancia tanto por sus beneficios terapéuticos y clínicos como por el impacto social y económico de su empleo. Se calcula que en el ámbito de la Atención Primaria de Salud se consumen actualmente alrededor de 77 millones de envases de antibióticos anuales, lo que supone el 9% en unidades y el 10 % en valores del denominado “mercado farmacéutico de prescripción”. Estas cifras no se ven incrementadas notablemente si a los antibióticos sistémicos se añaden las asociaciones de antigripales/antitusígenos con antiinfecciosos y los distintos preparados tópicos en cuya composición entra a formar parte un antibiótico. De

acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud, los antibióticos representan el 12 y el 1 %, respectivamente, de los medicamentos consumidos por los niños (0-15 años) y los adultos ( $\geq$  16 años). (13)

En el medio hospitalario, puede decirse que uno de cada tres pacientes ingresados están bajo tratamiento antibiótico, bien como medida preventiva (profilaxis de infecciones quirúrgicas) o bien con la finalidad curativa (tratamiento de las infecciones de origen comunitario o nosocomiales), ascendiendo los costos, lo que representa el costo más elevado del gasto farmacéutico en los hospitales. (13)

En términos de dosis definida/día en el ámbito de la Atención Primaria de Salud (APS) se consume más del 90% del volumen global de antibióticos. Esto se ha estabilizado en los últimos años, y ha descendido considerablemente en relación al año 1976, en el que se produjo el pico máximo de consumo de antibióticos, con casi 110 millones de envases (esta reducción ha sido debida fundamentalmente al drástico descenso del empleo de antibióticos parenterales en la APS). (13)

España sigue siendo uno de los países con mayor consumo de antibióticos por habitante, se estima que aproximadamente 21 individuos por cada 1000 habitantes se encuentra diariamente bajo tratamiento antibiótico y que las 12

prescripciones realizadas como promedio por habitante y año, al menos una corresponde a un antibiótico. (13)

En el medio hospitalario, al contrario de lo que sucede en el ámbito extrahospitalario, la población española participa activamente en la utilización de antibióticos. (13)

En esta línea existen otros factores tales como la adquisición directa de este tipo de fármacos en la farmacia por petición propia o recomendación del farmacéutico y el almacenamiento de envases antibióticos en el “botiquín casero”, origen del inicio de tratamientos por iniciativa de los pacientes ( o de los padres en el caso de los niños), o la desviación de envases para su uso en veterinaria. (13)

### **2.3. - AUTOMEDICACIÓN CON ANTIBIÓTICOS:**

Las enfermedades infecciosas constituyen una de las áreas en donde el fenómeno de la medicalización es más acusado. Tal y como se ha comentado, el impresionante desarrollo de los antibióticos ha tenido un enorme impacto tanto en los médicos como en la población general, habiendo adquirido los antibióticos una elevada popularidad, lo que ha llevado en la mayoría de los países occidentales (entre los que se incluye España, en posición destacada) a un consumo excesivo de los mismos. (13)

Los antibióticos constituyen los medicamentos más consumidos después de los analgésicos y de existir una conciencia generalizada de que la automedicación antibiótica es un fenómeno común, los estudios realizados hasta el momento son muy escasos y, en muchas ocasiones, se han limitado a pequeñas áreas geográficas. Asimismo, contrasta la escasez de estudios acerca de la automedicación con el elevado número de trabajos publicados acerca de la utilización de antibióticos tanto en el medio hospitalario como en la APS, lo que proporciona una considerable información acerca del patrón de uso, actitud y comportamiento de los médicos, pero poco o nada indican acerca del usuario. (13).

No todas las personas que padecen de un cuadro infeccioso toman antibióticos, sino que se considera que esto sólo ocurre aproximadamente en la mitad de los casos. Aunque las enfermedades infecciosas –principalmente las respiratorias- constituyen el motivo más frecuente de consulta existe un buen porcentaje de individuos que trata el problema por su cuenta con remedios tradicionales o “con lo que tienen en casa”, sin acudir al médico o al farmacéutico. (13).

La automedicación con antibióticos adopta diversas modalidades; unas veces consiste en la reutilización del recípe anterior para la misma persona y el mismo problema, aunque sin consulta, o bien para una persona diferente: en ambos casos el envase antibiótico puede proceder del “botiquín casero” como

consecuencia del tratamiento anterior o puede ser adquirido directamente en la farmacia. Otras veces, el antibiótico puede ser dispensado en la farmacia por solicitud directa de la persona que lo adquiere o con la mediación del farmacéutico o auxiliar al que se le ha pedido consejo. Se puede acudir a la consulta del médico con la única finalidad de obtener un r cipe y así poder adquirir posteriormente el antibiótico en la farmacia para consumo propio o ajeno (“consulta a terceros”). (13).

El “botiquín casero” es una importante fuente de automedicación, lo que no es de extra nar si se tiene en cuenta que los antibióticos ocupan el segundo lugar, tras los analgésicos/antipiréticos, entre los medicamentos que se guardan en casa. La mayoría de las veces, estos pequeños “almacenes” de antibióticos tienen su origen en el abandono o en el incumplimiento terapéutico de tratamientos prescritos por el médico, que afecta, por término medio, a la mitad o más de los tratamientos antibióticos, en la inadecuación de los formatos de las especialidades farmacéuticas a las recomendaciones terapéuticas realizadas por los expertos, organismos y sociedades científicas o en la adquisición directa de envases antibióticos en las farmacias para procesos ante los que se considera que pueden utilizarse durante unos pocos días y guardarlos y usarlos para otra ocasión, creándose, a veces, un indeseable círculo vicioso automedicación-almacenamiento-automedicación. (13).

La automedicación a partir del botiquín casero constituye el mayor factor de riesgo para los pacientes –especialmente los niños- que acuden previamente medicados con antibióticos a la consulta del médico y son diagnosticados de una enfermedad infecciosa. (13).

La automedicación iniciada en el domicilio permite el comienzo de tratamientos que posteriormente se continúan con envases adquiridos directamente en la farmacia. (13).

Las solicitudes en las consultas médicas del Sistema Nacional de Salud constituyen frecuentemente una forma de “automedicación encubierta”, ya que muchas veces estas consultas –realizadas por el propio paciente o por otra persona- no son aprovechadas para instituir al paciente, sino que la prescripción terapéutica se convierte en el escueto resultado de un comportamiento médico caracterizado por el mecanismo de “defensa-complacencia” ante la reivindicación del enfermo. (13).

Las demandas de prescripción por cualquier motivo pueden alcanzar la mitad o más de las consultas en los centros de Seguridad Social y que, en bastantes ocasiones, el número de antibióticos prescritos sin visita es similar a los prescritos tras visita previa. Los antibióticos son uno de los grupos de fármacos más solicitados por los pacientes a los médicos, estimándose que constituyen alrededor del 10% de las demandas de medicamentos, y que esta forma de

prescripción inducida representa el 7% de los r cipe realizados por el médico del APS. (13).

La adquisición directa de antibióticos en las farmacias es un hecho, estos son el tercer grupo de medicamentos con los cuales se automedica la población tras los analgésicos y los antigripales. (13).

En un estudio realizado dentro del Proyecto URANO (Uso Racional de los Antibióticos Orales), se ha encontrado una tasa de adquisición de antibióticos sin r cipe del 32%, siendo las infecciones respiratorias altas y las infecciones bucales las causas de mayor demanda de antibióticos por parte de la población. (13).

Frente a la utilidad de la “automedicación responsable” de los síntomas menores con especialidades durante períodos de tiempo limitados, no parece que el tratamiento de las enfermedades infecciosas por iniciativa del paciente (decisión personal y voluntaria de administrarse un antibiótico – o de los padres, en el caso de los niños-) pueda considerarse ni conveniente ni adecuado tanto para el individuo como para la sociedad. (13).

En un área tan compleja como la infección, sólo el médico competente puede establecer un diagnóstico certero, conocer los patógenos previsiblemente causantes de la infección y prescribir el tratamiento antibiótico más adecuado teniendo en cuenta la sensibilidad de los patógenos, los parámetros

farmacocinéticos, la eficacia y seguridad demostrada en los ensayos clínicos, las características del paciente y de la enfermedad, además de considerar que el antibiótico que es útil para un enfermo puede no serlo para otro paciente. (13).

#### **2.4.- CONSECUENCIAS DERIVADAS DE LA AUTOMEDICACIÓN CON ANTIBIÓTICOS.**

Las consecuencias de la automedicación con antibióticos son variadas. En primer término conducen a la dispensación de medicamentos sin recípe médico, contrariamente a lo establecido en la legislación. En segundo lugar provocan, en no pocas ocasiones, el uso innecesario de antibióticos en procesos infecciosos no bacterianos e incluso en enfermedades no infecciosas. En tercera instancia, aún cuando la indicación fuera correcta, el tratamiento suele ser deficiente en un buen número de casos por errores en la pauta posológica, régimen de dosificación y duración del tratamiento. En cuarto lugar es la principal causa, junto con el incumplimiento terapéutico, del almacenamiento de antibióticos en los hogares, lo cual es origen frecuente del inicio de tratamientos antibióticos y de nuevas adquisiciones en farmacias. (13).

El antibiótico se adquiere en la farmacia y luego se solicita el recípe al médico, lo que potencia la denominada “antibióticoterapia anónima”, es decir la que se produce sin diagnóstico preciso y sin criterios suficientes de aplicación y control. Esta práctica contribuye decisivamente a la iatrogenia antibiótica,

facilitando el hecho de que los antibióticos constituyen uno de los grupos farmacológicos más frecuentemente involucrados en la presentación de efectos secundarios adversos. Origina además atención en los servicios de urgencia o ingresos hospitalarios, como consecuencia de la aplicación incorrecta en el tratamiento o sus complicaciones. (13).

Otro factor de la alteración de la ecología bacteriana y como consecuencia del uso incorrecto que en muchos casos se hace de los antibióticos, es la creación y desarrollo de resistencias bacterianas, probablemente el aspecto más crucial en este momento, no sólo afecta al individuo sino a la sociedad. (13).

La automedicación es uno de los principales factores que contribuyen el uso y abuso de los antibióticos, aspecto que se ha identificado como la principal causa del aumento de la prevalencia de bacterias resistentes. (13).

## **2.5.- BENEFICIOS PERSONALES Y SOCIALES DE LA AUTOMEDICACION.**

La solución o el alivio de multitud de molestias y pequeños problemas de salud que se presentan a lo largo de la vida, se puede realizar desde la propia autonomía de un individuo o una familia bien informada en el uso de técnicas y de medicamentos útiles y seguros para esta misión. (14)

La solución en el ámbito doméstico o laboral evitará la necesidad de desplazamientos, esperas u otros inconvenientes de la asistencia sanitaria, en muchos casos congestionada. Los beneficios sociales y sanitarios son también destacados; pero también defectuosos que provocan insatisfacción en los usuarios. La posibilidad de autocuidado y automedicación de las enfermedades más comunes, constituye una forma de desahogo para el sistema sanitario: si no es necesario consultar al médico para todos los males que nos ocurren, estos podrán dedicar mayor tiempo y esfuerzo al estudio, tratamiento y prevención de las enfermedades más graves que requieren la intervención médica calificada. El beneficio de esa actitud es global. Los recursos sanitarios – profesionales y económicos- deben ser utilizados para conseguir el máximo provecho social e individual. (14).

La identificación de atención a la salud con atención médica es un error conceptual. La atención sanitaria debe entenderse como una prolongación del autocuidado que va desde la autoobservación, la percepción e identificación de los síntomas, la valoración de su severidad y la elección de una opción de tratamiento o la petición de ayuda profesional. Nuestra sociedad está muy medicalizada con una gran dependencia de los profesionales, hecho contrastado en la mayoría de las consultas de atención primaria donde un gran número de consultas son motivadas por patología susceptible de realizar un correcto autocuidado y automedicación.(14) (Fig.Nº1)

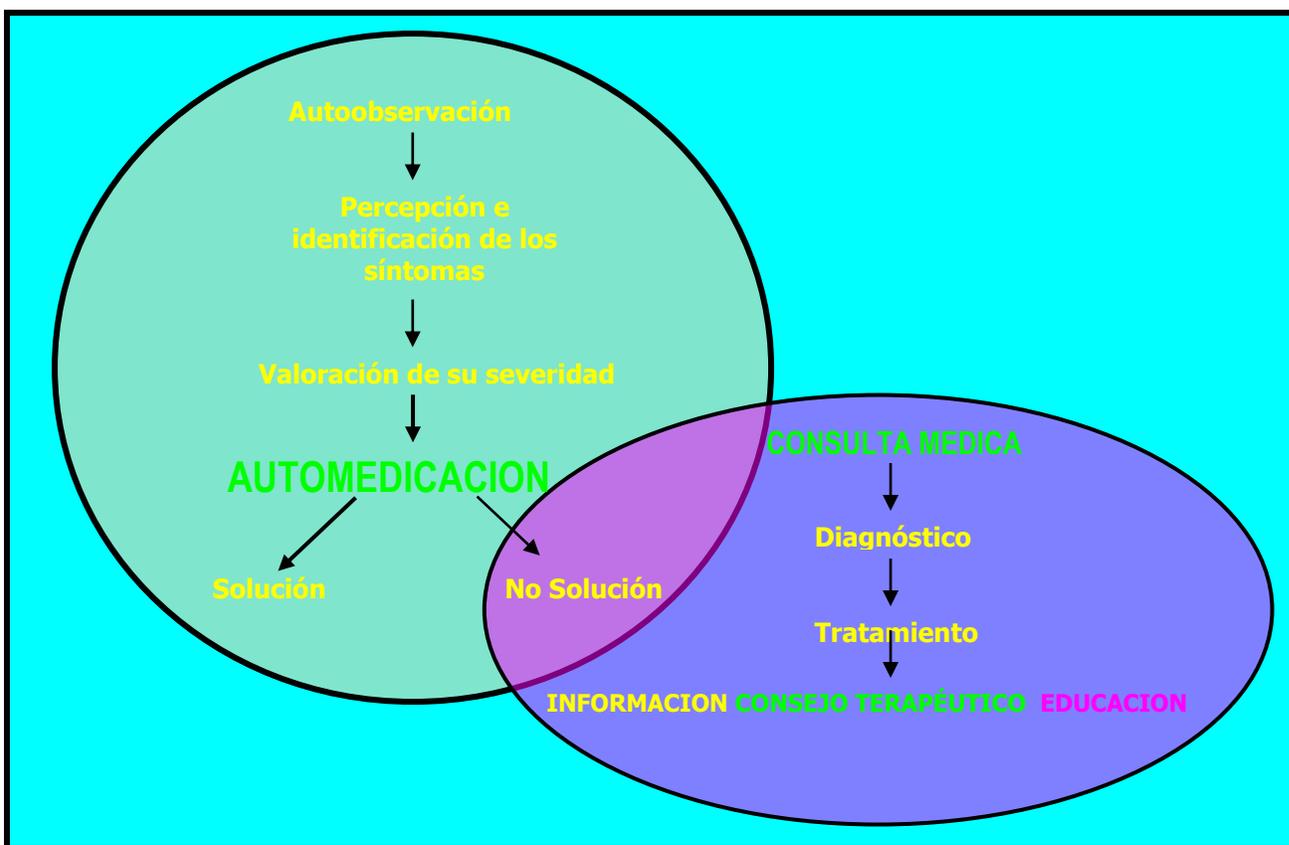


Fig. N°1: Colaboración Médico – Paciente. Fuente: Baos, 2000

## 2.6.- ERRORES HABITUALES DE LA AUTOMEDICACION.

La automedicación con fármacos que precisan recípe médico es muy habitual, sea por reutilización tras una prescripción previa o adquirida directamente en la sede de la farmacia. Esta provoca múltiples *errores de utilización* que suponen el área de trabajo prioritaria para modificar y reconducir hacia una automedicación responsable y positiva. (14).

En torno a los antibióticos, la mayoría de las personas tienen una gran expectativa cultural. Se espera de ellos la curación definitiva del proceso infeccioso que amenaza al paciente o a su familia. La mayor parte de los tratamientos médicos solo procuran alivio, mejoría o control, tanto en las enfermedades agudas como en las crónicas. Por esta razón los antibióticos son valorados como el tratamiento definitivo de esa enfermedad, la máxima esperanza de curación al administrarlo. (14).

Los antibióticos son solicitados por los propios pacientes en la consulta, incluso a pesar de un diagnóstico médico infeccioso que no precisa de su uso. Otros reutilizan un envase previo guardado en el botiquín casero o van directamente a la farmacia, piden una marca conocida se la autoadministran ellos y a sus hijos. (14).

Según Alos y Orero, en 1997, han abordado el consumo de antibióticos en automedicación en España. Alrededor del 25% de los 80 millones de envases anuales de antibióticos son consumidos de esta forma. Pero no solamente este hecho indica un mal uso de estos medicamentos, sino también que solamente el 6.5% de los pacientes adultos y el 30.3% de los niños cuyos médicos les han recetado un antibiótico, cumplen la posología y la duración adecuada del tratamiento. La mayoría abandonan el mismo al sentirse mejor. Muchos de estos envases restantes serán reutilizados. Se estima que el 88% de la población española recibe antibióticos al menos una vez al año. (14).

Según Baos, en 2000, “Usar antibióticos de forma racional y adecuada constituye una obligación y un reto fundamental para mantener un correcto equilibrio entre una buena práctica clínica y la necesidad de disminuir el impacto de resistencias bacterianas.” (14)

## **2.7.- ENSEÑAR A AUTOMEDICARSE, ES POSIBLE?**

### **2.7.1.- Informar, Aconsejar y educar:**

La labor como médicos y como profesionales de salud, que tratan enfermedades y las previenen, consta de un tríada terapéutica: *Información, Consejo terapéutico y Educación*. Aplicar en la práctica diaria estos tres elementos del acto médico conllevará una visión global imprescindible al acto de prescribir fármacos. (14).

#### **2.7.1.1.- Información:**

Si a cualquier persona se le explica por qué y para qué se le prescribe o no un medicamento, comprenderá y aceptará de mejor grado las decisiones que se tomen. El conocimiento básico de la enfermedad que vamos a tratar ayuda a comprender el manejo de la misma. *Informar con lenguaje básico* cuando una

infección respiratoria es de carácter viral y no precisa tratamiento antibiótico y por qué, facilita la comprensión y colaboración de los pacientes. (14).

### **2.7.1.2.- Consejo Terapéutico:**

El incumplimiento terapéutico es un grave problema en el tratamiento agudo y crónico y reflejan un planteamiento incompleto o mal comprendido de los objetivos que tiene cualquier tratamiento recomendado. Si el paciente no está informado y ha comprendido que el tratamiento por ejemplo, antihipertensivo tiene una duración indefinida para disminuir el riesgo cardiovascular, o que la duración del tratamiento antibiótico debe ser de 10 días para la completa erradicación de los gérmenes, difícilmente conseguiremos un uso adecuado de los fármacos, si al mismo tiempo explicamos sus condiciones de uso y sus limitaciones: dosis, frecuencia de dosis, tiempo de tratamiento, condiciones de toma, etc., estaremos proyectando el perfil correcto para el uso de este fármaco en las condiciones presentes y futuras. (14).

El médico aconseja el uso del fármaco, el paciente decide. Solamente mediante pacientes *convencidos e informados* consigue disminuir la automedicación desordenada y errónea, así como el incumplimiento terapéutico. (14).

### **2.7.1.3.- Educación:**

Una gran parte de los usos erróneos de la automedicación ha surgido del modelo médico del que han aprendido, si el médico ha prescrito antibióticos ante cualquier síntoma infeccioso, sin mayores explicaciones, el paciente fácilmente optará en otra ocasión por repetir sin necesidad de consulta, la misma actitud que ha visto del profesional sanitario. Los médicos son el modelo sanitario para los pacientes. Mantener una actitud rigurosa en su labor es una buena manera de definir las condiciones del uso de los fármacos. Con una *actitud educativa habitual* incidirán sobre amplios grupos de población que podrán influir directamente sobre su entorno familiar y de amistades. Este aspecto es de la mayor importancia en la automedicación de los niños por parte de sus padres o cuidadores. (14).

Los médicos son educadores y técnicos en la tarea de ayudar a los pacientes y a sus familias a cuidar y restablecer su propia salud. (14).

El autocuidado y la automedicación representan un pilar importante en esta forma de entender las relaciones entre médicos y pacientes. (14).

**CAPITULO III**  
**PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS**

### **3.1.- PERSPECTIVA HISTORICA DE LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS.**

Los antibióticos son, con las vacunas, las mejores armas contra los microorganismos patógenos, causantes hasta el siglo pasado de la mayor morbilidad y mortalidad humanas. (20)

Hace poco más de 70 años el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming supuso una revolución en el tratamiento de las enfermedades infecciosas que ha llevado a salvar millones de vidas. A lo largo de estos años se han incorporado al arsenal terapéutico alrededor de doscientos compuestos antibióticos, lo que aparentemente nos hacía presuponer que las bacterias patógenas terminarían siendo derrotadas en todos los frentes. Pues bien, la situación hoy no es tan optimista, muchos de esos antibióticos ya no son útiles, cada vez la resistencia bacteriana a distintos antibióticos está más extendida, y ya, enfermedades como la tuberculosis o la meningitis no se curan tan fácilmente. (21)

Los genes de resistencia estaban presentes en la naturaleza antes del uso clínico de los antibióticos –no olvidemos que la mayoría son de origen microbiano– producidos por bacterias aisladas de suelos; por eso no es de extrañar que estos genes de resistencia estén presentes en bacterias del suelo, agua, etc. Pero el problema ha sido que con la difusión del uso de los antibióticos se ha sometido a muchas comunidades microbianas a una fuerte presión selectiva. La presencia del antibiótico elimina a las bacterias sensibles, patógenas o no, y favorece por tanto

la proliferación de las bacterias resistentes. Además, el hecho de que estos genes estén asociados a plásmidos permite la transmisión horizontal de la resistencia y favorece su difusión, incluso entre especies diferentes. Y es más, la multiresistencia a distintos antimicrobianos asociadas a un mismo plásmido favorece la selección cruzada de resistencias. En definitiva, el uso generalizado e indiscriminado de los antibióticos lleva inexorablemente al incremento de la resistencia bacteriana frente a los mismos. (21)

En el empleo de los antibióticos se han cometido varios errores, que sin lugar a dudas han contribuido a la pérdida de la eficacia de los mismos. Aparentemente, quizás los más evidentes están asociados a su mal uso, incluso al abuso, en la terapia de las enfermedades infecciosas. En este sentido diferentes prácticas han contribuido a favorecer la proliferación de resistencias, como la administración incorrecta de los antibióticos, la automedicación, la aplicación incorrecta del tratamiento, ya sea por la aplicación de dosis insuficientes o la interrupción prematura de los tratamientos, o el uso excesivo de los antibióticos de amplio espectro, pero también su prescripción inadecuada. (21)

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), el uso racional de los antimicrobianos consiste en asegurar que *“los pacientes reciban la medicación adecuada para sus necesidades clínicas en la dosis individual requerida, por un período adecuado y al más bajo costo para ellos y su comunidad”*. Si bien esto puede salvar muchas vidas, el hacerlo de una manera irracional no sólo encarece

los servicios de salud sino que eleva la frecuencia de aparición de efectos adversos, así como las interacciones entre drogas, sin dejar de lado la posibilidad de selección de cepas bacterianas resistentes a dichos fármacos. (22)

Los antimicrobianos forman parte de la familia de fármacos más comúnmente prescritos en el mundo. En países en vías de desarrollo, a diferencia de los países desarrollados, los relativamente altos niveles de disponibilidad y consumo de antimicrobianos han conducido a un aumento desproporcionado de la incidencia del uso inapropiado de estos fármacos. Estudios recientes revelan que los profesionales de salud generalmente prescriben antimicrobianos en exceso, ya sea por exigencia de los mismos pacientes, por carecer del tiempo adecuado para discutir con los pacientes acerca de lo innecesario que son estos fármacos en ciertas circunstancias o por preocupación acerca de la certeza de su impresión diagnóstica. (22)

El aumento en las tasas de resistencia bacteriana no es un fenómeno reciente, por lo que se plantea en la actualidad la discusión sobre la capacidad de los nuevos antimicrobianos para combatir efectivamente a los microorganismos. Aunque éstos sólo estarán disponibles en algunos años, la calidad de la prescripción se vuelve crucial para preservar la efectividad de los fármacos antimicrobianos disponibles. Si bien el médico no es el único, ya que también lo son otros profesionales de salud, su rol es fundamental para mejorar la situación actual. (22)

Entre los factores que condicionan una prescripción inadecuada, se observa que la formación médica de pregrado da prioridad al desarrollo de las capacidades diagnósticas de sus estudiantes antes que las del manejo terapéutico. Se encuentra además, la presión ejercida sobre el médico al momento de prescribir, ya sea por la industria farmacéutica como por el paciente y sus familiares, quienes por mayor acceso a la información desde la aparición de la internet, están al tanto de tratamientos innovadores. Por otro lado, la calidad de la prescripción se ve afectada por las condiciones de trabajo en las que se desenvuelve el médico, como el breve tiempo que se dispone para cada paciente. (22).

El uso excesivo e inapropiado de antibióticos es probablemente el factor más importante en el desarrollo de la resistencia a esos medicamentos, según un informe de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Por lo general, el uso intensivo se debe a que en algunos países los antibióticos se venden sin recípe (aunque la ley lo prohíba) o su venta libre. De ahí la importancia de la obligatoriedad de la prescripción con recípe para la venta de antibióticos. (23)

La promoción de las actividades de vigilancia y los resultados que de ellas surjan servirán de base para que los países pongan en práctica acciones para prevenir la aparición de resistencia a los antibióticos. (23)

El uso innecesario de antibióticos no tiene como única repercusión el costo final de atención. Considerando que ningún medicamento es totalmente inocuo, la

administración innecesaria de estos antibióticos a los menores de 5 años de edad, a menudo repetidamente, expone a los niños a efectos adversos potenciales y contribuye a la generación de resistencia bacteriana. Los estudios realizados en América Latina muestran que no sólo una de cada cuatro personas que consulta los servicios de salud ha comprendido, con limitaciones, las indicaciones sobre el tratamiento. De esta forma, solo el 8% de los niños recibe adecuadamente en el hogar el tratamiento indicado. En el resto de los casos el tratamiento se da incorrectamente, durante un período menor, o en cantidades diferentes a las prescritas. (23)

Frecuentemente la utilización de un agente antimicrobiano se emplea sin una justificación razonada siendo empleado en:

a) La terapia de infecciones no tratables con antibióticos; como la mayoría de las afecciones virales, antes las cuales no existe un tratamiento específico.

b) Tratamiento de la fiebre de origen desconocido; en el cual una gran proporción de estos pacientes no tienen un origen infeccioso tratable y la utilización de los antibióticos pudiera en ocasiones llevar a modificar su presentación clínica.

c) La frecuente utilización de dosis inadecuadas de un antibiótico; en su mayoría por desconocimiento de sus mecanismos y potencia de acción, lo que permite utilizar en ocasiones dosis insuficientes (subterapéuticas) en infecciones

graves que pudieran ser ineficaces o inducir resistencia bacteriana, o dosis exageradas para tratar infecciones más leves aumentando el riesgo de toxicidad.

d) Utilización de antibióticos sin considerar el drenaje en los casos de abscesos; se sabe que el antibiótico no penetra generalmente en la zona del absceso por condiciones de permeabilidad de sus paredes, pH local, tamaño del inóculo bacteriano, etc., y que es requisito indispensable su drenaje para la resolución del problema.

e) Uso de antibióticos sin la identificación bacteriológica adecuada; no cabe duda que el manejo correcto de una infección dependerá en gran medida de la capacidad de identificación del agente causal y su sensibilidad antimicrobiana; si esta información es obtenida, utilizaremos un criterio más idóneo del antibiótico, más específico y potente posible, a la vez de ser seguros, menos costosos y con menos efectos colaterales. Sin embargo en muchas ocasiones no tenemos esta facilidad, utilizando en forma empírica los antimicrobianos en base a la localización de la infección, microorganismos mas frecuentes que la producen y características del paciente.

f) Uso profiláctico de los antibióticos en forma irracional; la utilización de antibióticos de amplio espectro, costosos y por tiempo prolongado, en heridas limpias sin riesgo de

contaminación, es una práctica muy frecuente en nuestro medio con consecuencias en ocasiones catastróficas en cuanto a selección de multirresistencia bacteriana o superinfecciones. También la práctica del empleo de antibióticos, por ejemplo varios días antes y después de un procedimiento quirúrgico, exponiendo a las personas a cursos innecesariamente largos de antibióticoterapia con las consecuencias negativas que esto representa en cuanto a costos, efectos tóxicos, superinfecciones, etc. (24).

Como consecuencia del uso inadecuado los antibióticos tenemos: Selección de bacterias resistentes tanto intrahospitalarias como de la comunidad, aumento de los costos de atención médica y mayor incidencia de efectos adversos y reacciones tóxicas e inmuno-alérgicas. (24)

Lamentablemente en cuanto al uso de antibióticos en la práctica diaria estamos muy lejos de seguir uno de los criterios científicos. Si individualmente preguntáramos a cada médico su opinión sobre la etiología de un determinado proceso con características de afección viral, en su mayoría de los casos el médico estaría convencido del citado origen viral; si le preguntáramos sobre la posible utilidad del uso de antibióticos en este proceso probablemente estaría convencido de la utilidad de esta terapia.

¿Por qué, entonces, se utilizan masivamente antibióticos en procesos de manifiesto origen viral?.(25)

Es necesario analizar las consecuencias de esta mala utilización, a saber; 1) Posibilidad de efectos secundarios, anafilaxia u otros, 2) Incremento del gasto, 3) Selección de cepas resistentes. (25,26)

Pero éste no ha sido el único factor que ha favorecido el espectacular crecimiento de la resistencia bacteriana. Grandes cantidades de antibióticos se han utilizado y siguen utilizándose de forma generalizada en agricultura y ganadería. Una práctica muy extendida en la ganadería intensiva, sobre todo de aves y cerdos, es la incorporación a los alimentos de los denominados “estimuladores de crecimiento” que favorecen el engorde más rápido de los animales; pues bien estos “estimuladores de crecimiento son moléculas con estructura similar a los antibióticos, y aunque su mecanismo de acción no está claro, muy posiblemente sea a través de la disminución de la microbiota intestinal de los animales. Esta claro que la exposición prolongada a dosis bajas de antibiótico es la forma ideal para seleccionar bacterias resistentes, que desde estos animales se difundirán a sus cuidadores, consumidores, aguas residuales. (20,21)

Como vemos la situación de la terapia antibiótica no es especialmente halagadora, y cada vez se complica más la situación, sobre todo viendo a diario en los anuncios publicitarios, la recomendación de usar jabones, detergentes

lavaplatos, etc., con “antibacterias”. Esta nueva tendencia antibacteriana es una amenaza adicional ya que la incorporación de cloruro de benzalconio, de compuestos cuaternarios, clorhexidina, entre otros, ha entrado de lleno en la fabricación de productos de higiene y limpieza, incluso se incorporan a objetos de uso cotidiano como juguetes, colchones o cubiertos. Este uso indiscriminado de compuestos antibacterianos, activos frente a todo tipo de bacterias, patógenas o no, nos llevará inexorablemente a seleccionar poblaciones bacterianas resistentes a estos productos, y a otros como antibióticos por selección cruzada, en los animales domésticos, en la microbiota asociada al cuerpo humano, aguas, etc. Esta actitud nos conducirá probablemente a inutilizar la gama de desinfectantes, como el de antibióticos, y que no sean útiles cuando realmente sean necesarios, para luchar contra las infecciones o para proteger a poblaciones especialmente susceptibles en hospitales, geriátricos, guarderías. Sin lugar a dudas si continuamos en esta línea de mal uso y abuso de antibióticos y antibacterianos, conseguiremos introducir en casa a estas bacterias multirresistentes, como ya lo están en los hospitales. (21)

Se necesita juicio y criterio clínico para escoger el tratamiento con el antimicrobiano de primera elección para el padecimiento que se quiera tratar, ya que esto dará la oportunidad de modificar el esquema en caso necesario, con las alternativas antimicrobianas, si no se tiene la evolución esperada. Estas medidas tan sencillas contribuyen a evitar la aparición de cepas resistentes, efectos tóxicos y abaratar los costos. (27)

La selección inicial del régimen antimicrobiano obliga en consideración varios factores importantes:

1. Conocimiento que no todas las infecciones son de etiología bacteriana y que la presencia de fiebre no es sinónimo de infección.

2. Conocimiento de los microorganismos que muy probablemente causen la infección.

3. Conocimientos de la evolución natural de la enfermedad infecciosa que se va a tratar.

4. Conocimiento de la vía de administración, dosis, duración del tratamiento, sensibilidad bacteriana a los antibióticos que se van a utilizar.

5. Que el fármaco llegue al sitio de la infección a concentraciones adecuadas.

6. Tener presente que la edad, anomalías metabólicas, función hepática o renal e inclusive digestiva afectan la farmacocinética de los antimicrobianos y que hay que considerarlos al calcular la dosis.

7. Los datos de cultivos y sensibilidad a través del antibiograma deben guiar clínicamente al profesional tratante para continuar o modificar el régimen medicamentoso empírico, pero esto no sustituye la evolución clínica.

8. Evitar hasta donde sea posible el uso de combinaciones de antimicrobianos y si se utilizan hay que tomar en cuenta las leyes de Jawetz.

Las leyes de Jawetz nos indican el efecto de la utilización conjunta de dos antimicrobianos:

**SINERGISMO:** (Bactericida + Bactericida): el resultado terapéutico es mayor a la suma de sus efectos aislados.

**SUMA DE EFECTOS:** (Bacteriostático + Bacteriostático): el resultado es igual a la suma de los efectos.

**ANTAGONISMO:** (Bactericida + Bacteriostático): el resultado terapéutico es inferior a la suma de sus efectos aislados.

**INDIFERENCIA:** Es cuando la presencia de un antibiótico no modifica la actividad del otro: es decir, actúa el más activo de los dos.

9. Evitar cambios frecuentes de antimicrobianos antes de poder valorar su acción terapéutica.(27)

### **3.2.- ABUSO DE PRESCRIPCIÓN.**

La falta de medios diagnósticos rápidos y fiables, unidos a la practica de la medicina defensiva han favorecido el uso desmedido de los antibióticos. (20)

Médicos y odontólogos se ven sometidos a una presión pública y legal de eficacia, sin que existan medios de respaldo científico para ello. La protección antibiótica contra cualquier cuadro viral, por la simple sospecha de que pueda haber sobreinfección bacteriana, es haber frecuente. (20)

Asimismo, procedimientos operatorios mínimos se protegen con antibióticos evitando el riesgo de infección. En pocas palabras se trata de evitar al máximo conflictos en relación con el paciente, aunque ello vaya en detrimento de los intereses sanitarios globales. (20)

Esta situación es un campo de cultivo, valga la metáfora, para que los laboratorios farmacéuticos a través de sus visitantes médicos convenzan para el uso de los últimos y más caros antibióticos, agotando así las reservas de fármacos. (20)

Debe evitarse la mala utilización de los antibióticos (bacterias no susceptibles para el medicamento escogido), las incorrectas dosificaciones (por exceso o por defecto), la prescripción antibiótica bajo petición del propio paciente sin valoración clínica, así como los pacientes que se “automedican” y deciden cuánto y cómo tomar la medicación en vez de seguir la pauta prescrita. La sociedad debe evitar el uso indiscriminado e incontrolado de antibióticos en plantas, animales y ganado, ya que genera un residuo acumulable en las fuentes de alimentación. La falta de educación de los profesionales de salud dental y del

público en cuanto a limitaciones y capacidades bacterianas han sido el resultado de un uso abusivo de los antibióticos y de la selección de bacterias resistentes: a) por mutación genética que ofrece resistencia al antibiótico; b) por las enzimas bacterianas capaces de inactivar el medicamento; c) por tener capacidades de generar resistencia y formas metabólicas alternativas, y d) son resistentes porque sus genes de resistencia se han transferido entre bacterias o de un virus a una bacteria. (11)

El uso de antibióticos debe estar limitado al control de las enfermedades infecciosas activas o a la prevención de metástasis infecciosas en pacientes de alto riesgo. El uso profiláctico de antibióticos es a menudo una cuestión de criterio profesional. El consejo de la American Dental Association (ADA) considera que para la prevención farmacológica de las infecciones quirúrgicas perioperatorias con un alto riesgo quirúrgico (cardiovasculares, neurológico u ortopédico) deben utilizarse antibióticos durante un breve tiempo antes de la intervención y en un corto tiempo después de realizada, ya que se considera que el uso de tratamiento antimicrobiano es beneficioso en algunos procedimientos quirúrgicos. El control postoperatorio se fundamenta en una base empírica que aún no se ha probado de forma efectiva como prevención de la infección después de un tratamiento dental rutinario. (11)

Los hospitales, clínicas y consultorios dentales de todo el mundo presentan un número en aumento de microorganismos resistentes a los antibióticos, que

pueden transmitirse entre pacientes, de paciente a odontólogos o médicos o de profesionales de la salud bucal a otros. (11)

¿Cuál es el papel de los antibióticos en el futuro de los agentes antibacterianos?. La investigación se dirige hacia el desarrollo de nuevos antibióticos con adaptaciones o cambios en los ya existentes y a descubrir moléculas que prevengan las resistencias bacterianas.(11)

En la profesión médica y odontológica debemos continuar la educación científica: promoción de salud, prevención de enfermedad, diagnóstico y tratamiento. Estamos viviendo una época de la historia de la humanidad en la que aparecen y reaparecen enfermedades infecciosas. Debemos continuar siguiendo las precauciones universales y recomendaciones de control de infecciones, con nuestros pacientes y vacunar a los profesionales de salud. Hay que prevenir el abuso de los antibióticos o la negligencia, siguiendo recomendaciones establecidas en cuanto al uso de antibióticos en Odontología, procedimientos bucales o craneofaciales y profilaxis de los mismos. (11).

### **3.3.- CONSECUENCIAS DEL USO INCORRECTO DE LOS ANTIBIÓTICOS.**

Una mala indicación o elección del antibiótico, o un mal cumplimiento de la prescripción, puede provocar:

1. Ineficacia terapéutica.

2. Desarrollo de resistencia bacterianas: se eliminan o inactivan los microorganismos más sensibles al antibiótico, mientras persisten y se multiplican los resistentes.
3. Enmascaramiento de procesos infecciosos importantes: se disminuye la sintomatología pero no se cura la enfermedad; además, ésta será luego difícil de diagnosticar por métodos microbiológicos ya que los cultivos pueden resultar negativos pese a estar en presencia de una infección susceptible de haber sido comprobada.
4. Cronificación: la falta de erradicación de un número suficiente de bacterias dará lugar a la persistencia de algunas que mantienen su grado de patogenicidad sin ocasionar manifestaciones agudas.
5. Recidiva: las cepas supervivientes, sean resistentes o sensibles, inician una nueva proliferación lo que provocará una recaída o una reinfección.
6. Efectos adversos debidos a la acción del medicamento (independientes de que éste sea o no eficaz). La toxicidad de algunos antibióticos es potencialmente grave y su aparición resulta inaceptable si el paciente no necesitaba el fármaco. Por otra parte, todo antimicrobiano ocasiona la eliminación de las bacterias sensibles al mismo, dejando un vacío ecológico que es llenado por la proliferación de microorganismos no sensibles; esto puede repercutir negativamente en la capacidad defensiva que tiene la flora endógena normal y, además, puede suceder que los nuevos gérmenes sean patógenos para el paciente. (28)

### **3.4.- PREVENCIÓN Y TERAPÉUTICA DE LOS ANTIBIÓTICOS.**

Los antibióticos se usan únicamente como: preventivo y terapéutico. Ya que el uso de los antibióticos y el control quirúrgico de los pacientes no pueden separarse, en la evaluación del uso adecuado de antibióticos en odontología resulta adecuado revisar algunos axiomas básicos del tratamiento de la infección clínica: (11)

1. El exudado purulento sigue el curso de menos resistencia: normalmente a lo largo de los planos faciales y a través de espacios anatómicos y potenciales.

2. Todos los espacios faciales en cabeza y cuello se intercomunican en algún punto o región.

3. La presentación extra e intrabucal de las infecciones se detectarán por la localización del exudado purulento en relación con ciertas inserciones de musculatura masticatoria y facial.

4. Debe realizarse el drenaje del exudado purulento, y la fuente infecciosa debe ser controlada tan pronto como sea posible. No existirá curación hasta que este paso sea posible. La descompresión de la induración, el desbridamiento del tejido necrótico y la eliminación de espacios muertos y de exudado y, quizás, la exposición al aire de los tejidos profundos, contribuyen al exterminio de los microorganismos causantes. El drenaje suele acompañarse de irrigación profusa.

5. El drenaje más óptimo puede ser a través de un alvéolo (siguiendo la extracción del diente causante).

6. Los antibióticos nuevos, o aquellos que sean más caros, no tienen por

qué ser más efectivos que los antiguos, económicos y ya establecidos.

7. Los antibióticos necesitan tiempo de trabajo, sobre todo si se administran por vía oral. Cuando una infección no puede esperar un impacto terapéutico de 24 – 72 horas, son preferibles las vías parenterales.

8. Infecciones intraóseas pueden no ser evidentes radiográficamente hasta que se ven implicadas una o ambas corticales óseas.

9. El fracaso en la utilización del termómetro es uno de los errores más comunes en la evaluación de una infección, ya que ofrece una valiosa información sobre cómo lucha el organismo frente al proceso infeccioso. La agresividad del tratamiento clínico se ve influida significativamente por la temperatura corporal del paciente.

10. El riesgo de administración antibiótica se justificaría por el beneficio y las necesidades anticipadas. Todos los profesionales tratantes deberían evaluar detenidamente el potencial de reacciones adversas, efectos secundarios e interacciones antes de prescribir antibióticos.

11. Aunque la interferencia con la natalidad no se ha probado de forma concluyente, la defensa legal de un profesional es difícil cuando una paciente embarazada sufre un agravamiento durante la administración terapéutica de un antibiótico. Por esta razón, es prudente que el profesional considere precauciones adicionales (o se abstenga) de prescribir antibióticos y registre las advertencias en la historia del paciente. (11).

### **3.5.- ABUSOS COMUNES DE LOS ANTIBIÓTICOS.**

Gran parte del abuso de antibióticos se produce cuando éstos se utilizan en la prevención. En el uso profiláctico de los antibióticos hay que aplicar o recurrir a algunos axiomas:

1. El proceso debe tener el suficiente riesgo de morbilidad que justifique la administración de antibióticos.

2. Tiene que usarse el antibiótico más apropiado para la flora implicada.

3. El antibiótico debe ser administrado en dosis suficientes para conseguir altas concentraciones sanguíneas durante un período corto (tanto como sea posible) de tiempo. La administración debe iniciarse antes del proceso para minimizar el desarrollo de cepas resistentes. Administrar antibióticos como profilaxis después de un proceso compromete los beneficios y reduce la efectividad del protocolo.

4. No existe justificación científica para prescribir antibióticos “por si acaso”.

Los beneficios potenciales pueden contraponerse a los riesgos.

En cualquiera que sea la situación en la que se prescriban los antibióticos para control terapéutico de la infección deben prevalecer los siguientes axiomas farmacoterapéuticos:

1. Se prefieren antibióticos bactericidas a los bacteriostáticos y ambos nunca se combinan (porque podrían interferir entre sí).

2. Si es necesaria una prescripción empírica es preferible un antibiótico de corto espectro que sea efectivo contra la flora general si no se encuentra disponible información a partir de un cultivo y de estudios de sensibilidad.

3. Un gran número de microorganismos, especialmente anaerobios y Gramnegativos, producen betalactamasas, lo que interferirá con el efecto de los antibióticos receptores con una mayor frecuencia (penicilinas, cefalosporinas, etc.). Algunas bacterias que en algún momento fueron sensibles a antibióticos betalactámicos hoy día son resistentes, pero la proporción de transformación aún no se conoce.

4. Cuando se prescriben dos o más antibióticos simultáneamente, cada uno debe administrarse como si fuera el único prescrito. Las dosis no deben reducirse como anticipo del sinergismo o por otras pautas.

5. Los pacientes con sistemas inmunitarios comprometidos o perjudicados precisan protocolos antibióticos más agresivos y prolongados que los sujetos con los sistemas inmunitarios intactos.

6. Es esencial un seguimiento cercano de los pacientes con infección. Los pacientes que inicialmente son tratados por infecciones odontológicas deben ser controlados y/o deben ser telefoneados como mínimo 24 horas hasta tener la certeza de que la infección está controlada y no amenaza al paciente. Además, los profesionales deben estar localizables las 24 horas al día en el caso de que el paciente necesite notificar cambios adversos o signos o síntomas como aumentos de temperatura, ganglios o dificultades en la deglución. No está indicado para un paciente con infección aguda que se le indique "vuelva en una semana", porque

cualquier infección puede poner en peligro la vida en 24 horas o menos, por una diseminación por contigüidad o invasión aérea.

7. Los pacientes con infecciones crónicas o subagudas complejas como la osteomielitis deben ser remitidos al cirujano maxilofacial o bucal para su diagnóstico. El tratamiento general incluye intervención quirúrgica y terapéutica, que muchas veces van más allá de lo que pueden ofrecer muchos clínicos generales. (11)

El continuo abuso de los antibióticos en la cadena alimentaria humana y en la terapéutica debe restringirse. En caso contrario, nos encontraremos ante un choque entre el fin de la era antibiótica y el retorno del dominio de bacterias sobre el hombre. (11).

## CONCLUSIONES

1. En Odontología el uso de los antibióticos tiene una importancia trascendental. La mayoría de las patologías que tratamos tienen una base microbiana (caries, pulpitis, periodontitis, abscesos, celulitis, etc.), por lo que estos medicamentos representan una pantalla química que defienden nuestros procedimientos operatorios de la agresión bacteriana.
2. Los microorganismos con especial rapidez, se abren camino a través del cambio, es decir la mutación. A consecuencia de ello podemos encontrarnos de nuevo aquellas celulitis y procesos infecciosos severos de origen dentario que ponían en peligro la vida del paciente, y ya casi olvidadas en la era antibiótica, pero en la actualidad con el uso indiscriminado de dichos compuestos estos procesos recobran su peligrosidad.
3. La vigilancia del profesional será la que revele los gérmenes resistentes a todos los antibióticos, en los que depositamos nuestra confianza, y sabremos entonces que estamos ante un daño ecológico en el que todos hemos participado.
4. Las personas que se automedican o medican a sus hijos, no sólo gastan más, y hacen un uso personal irresponsable de los antibióticos, sino que además está causando un mal a la colectividad, ya que la alta tasa de automedicación y la manera como se llevan a cabo los tratamientos a partir de ella pueden estar involucradas en el importante y progresivo aumento de las resistencias bacterianas en nuestro medio.

5. Los antibióticos sobrantes, deben desecharse, una vez culminado el tratamiento para evitar caer en la tentación de reutilizarlo.
6. Se debe atribuir la necesidad de establecer una serie de medidas para eliminar la automedicación y mejorar el uso de antibióticos en general.
7. Un agravante al problema de la automedicación es la deficiencia del control estatal de los medicamentos, tanto en la fase de registro como en la de control después de su comercialización.
8. Para iniciar un tratamiento antiinfeccioso y eliminar rápidamente los síntomas de algunas infecciones, especialmente cuando no se conoce con certeza la causa que los origina, conviene primeramente realizar el cultivo y antibiograma para determinar el antibiótico específico para dicho proceso.
9. El antibiótico más costoso no siempre es el más efectivo.
10. Utilizar, siempre las dosis adecuadas, la frecuencia, la vía de administración y el tiempo correcto para evitar que los microorganismos implicados en el proceso se tornen resistente por el incumplimiento de la terapia.

## RECOMENDACIONES

1. Las autoridades sanitarias de cada país deben fomentar y poner en marcha programas de educación sanitaria, concientizando a la población del riesgo individual y social de la automedicación con antibióticos, aprovechando tanto a las instituciones sanitarias y educativas como a los profesionales de salud y a los medios de comunicación.
2. Los auxiliares de farmacia deberán adoptar una actitud firme y no dispensar ni recomendar antibióticos sin la debida prescripción médica.
3. Dada la alta calificación y nivel de calidad asistencial, el farmacéutico debe desempeñar un papel fundamental en instruir a los pacientes en el uso correcto de los antibióticos e involucrarse activamente en programas de educación sanitaria.
4. Los médicos y odontólogos deberían aprovechar aquellas consultas de los pacientes en las que la única finalidad es la obtención de una prescripción antibiótica, así como los casos en los que los pacientes acuden previamente medicados con antibióticos, para instruir a los pacientes sobre las consecuencias graves negativas de la automedicación.
5. Dada la influencia de la prescripción médica anterior en la adquisición directa y en los hábitos de uso de los antibióticos por automedicación, la comunidad científica debería diseñar una política de antibióticos a nivel comunitario con protocolos de uso, indicaciones, seguimiento y control, en la que deben involucrarse tanto los médicos como los farmacéuticos.

6. Se debe realizar un mayor control del cumplimiento de la legislación vigente en cuanto a la prescripción y automedicación de antibióticos, visto que estos son los fármacos mayormente prescritos.
7. Educar y proteger a la población se hace todavía más necesario frente a la fuerza de la publicidad utilizada por los fabricantes para generar las ventas a partir de la automedicación sin la debida información y con productos adecuados.
8. Revisar periódicamente el petitorio y realizar cambios según necesidades, costos y patrones de resistencia bacteriana locales.
9. Controlar la propaganda de los representantes de laboratorios farmacéuticos dentro del hospital y de las diferentes instituciones públicas y privadas.
10. Mejorar el entrenamiento en el uso de antimicrobianos en las escuelas de medicina, odontología y post-gradados de todas las especialidades, así como mantener un sistema de educación continua a través de conferencias, talleres, congresos y otros afines.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- PRESCOTT, H. y col.; (1999): **“Microbiología”** 4ta edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. España.
- 2.- HARDMAN, J. y cols.; (1996): **“Las Bases Fundamentales de la Farmacología”** 8ª edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México.
- 3.- STUART, T.; (1998): **“Microbiología”** 1era edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México.
- 4.- LIÉBANA, J.; (1997): **“Microbiología Oral”** 2da edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México.
- 5.- BOOKS, G. Y cols.; (1999): **“Microbiología Médica de Jawtz, Melnick y Adelberg”** 16ª edición. Editorial Manual Moderno. México.
- 6.- LEÓN JARAMILLO, E.; (1996): **“Resistencia bacteriana a los antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Caldas, 1992-1994”** Colombia Médica 27: 66-8.
- 7.- **“Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre la Resistencia a los Medicamentos Antimicrobianos”** [en línea] [<http://www.wma.net>] [consultado el día 12/05/2001]
- 8.- **“ Resistencia antimicrobiana y política de antibióticos: MRSA, ISA y VRE”** [en línea] [<http://www.cfnavarra.es>] [consultado el día 31/01/2001]
- 9.- **“Bacterias resistentes se diseminan en las guarderías”** [en línea] [<http://www.tupediatra.com>] [consultado el día 15/01/2001]

- 10.- VELASCOS, A. y cols;(2003): **“Farmacología Fundamental”** 1era edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. Madrid. España.
- 11.- SLAVKIN, H.; (1999): **“Uso adecuado de antibióticos en Odontología”** Quintessence Int 12(3):48-64.
- 12.- **“Globalización y automedicación responsable”** [en línea] [<http://lanic.utexas.edu>] [consultado el día 29/10/2000]
- 13.- HERRÁDEZ, B.; EIROS, J.M.; (2001): **“Automedicación con antibióticos: una realidad vigente”** Temas de hoy. Madrid
- 14.- BAOS, V.:(2000): **“ Estrategias para reducir los riesgos de automedicación”** Int Ter Sist Nac Salud 24:147-152.
- 15.- ANGELES-CHIMAL, P y cols.; (1992): **“Automedicación en población urbana de Cuernavaca, Morelos”** Salud Publica de México 34(5).
- 16.- **“Cuando el remedio es peor que la enfermedad”** [en línea] [<http://www.salud.com>] [consultado el día 03/06/2001]
- 17.- **“Definición de automedicación responsable”** [en línea] [<http://www.plmlatina.com>] [consultado el día 08/05/2001]
- 18.- ORERO, A. y cols.; (1998): **“Análisis de la automedicación de antibióticos en la población española”** Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica 16(7):328-333.
- 19.- **“El uso racional del medicamento y la prevención de enfermedades”** [en línea] [<http://www.ucm.es>] [consultado el día 03/06/2001]
- 20.- **“El ocaso de los antibióticos”** [en línea] [ <http://www.coelp.org>] [consultado el día 31/01/2001]

- 21.- “Resistencia bacteriana frente a antimicrobianos, los está haciendo inútiles el mal uso y el abuso?”** [en línea] [<http://www.ciencias.uma.es>] [consultado el día 06/05/2004]
- 22.- MALDONADO, F. y cols.;** (2002): **“Uso y prescripción de medicamentos antimicrobianos en el Hospital de Apoyo de la Merced- Perú”** Rev Perú Med Exp Salud Pública 19(4): 181-85.
- 23.- “Antibióticos: el uso inapropiado favorece el desarrollo de resistencias”** [en línea] [<http://saludpublica.com>] [consultado el día 15/01/2001]
- 24.- RIOS, A.;** (1994): **“Uso racional de los antibióticos”** Acta Odontológica Venezolana 32(4):22-28.
- 25.- “Uso racional de antibióticos en las infecciones pediátricas prevalentes en la Comunidad”** [en línea] [<http://www.comtf.es>] [consultado el día 31/01/2001]
- 26.- PALMER, M. Y cols.;** (2001): **“Paediatric antibiotic prescribing by general dental practitioners in England”** International Journal of Paediatric Dentistry 11:242-248.
- 27.- “Uso y abuso de antibióticos”** [en línea] [<http://www.perinat.org.ar>] [consultado el día 31/01/2001]
- 28.- “Uso de los antibióticos en las infecciones respiratorias infantiles”** [en línea] [[http://www.comtf.es/pediatria/Congreso\\_AEP2000](http://www.comtf.es/pediatria/Congreso_AEP2000)] [consultado el día 06/05/2004]